Aus der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Hamm

Methoden vergleichender Atemfunktionsdiagnostik und ihre Ergebnisse bei der klinischen Prüfung neuer Bronchospasmolytica

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

1969

vorgelegt von
Hubert Wüsthofen
aus ~~Weidenbach~~ Bad Salzschlirf

Marburg 1968

Aus der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Remscheid
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Hamm

Methoden vergleichender Atemfunktionsdiagnostik und ihre Ergebnisse bei der klinischen Prüfung neuer Bronchospasmolytica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hubert Wüsthofen
aus ~~Wiedenbrück~~
Bad Salzschlirf

Marburg 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 13.2. 1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med.W. Straub
Referent: Prof. Dr.med.J. Hamm
Coreferent: Prof. Dr. W. Schmid

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite:
A	Einleitung und Fragestellung	4
B	Methodik	7
C	Ergebnisse	10
	1. Kreislauf	10
	2. Lungenfunktion	12
	3. Die ventilatorische Reaktion bei CO_2-Rückatmung	16
	4. Atemmechanik und CO_2-Erregbarkeitsprüfung	19
D	Besprechnung	21
	1. Kreislaufwirkungen von Th 1165a	22
	2. Spirographie und Atemmechanik	23
	3. Untersuchungen zur Atmungsregulation	25
	a) Theorie	25
	b) Atemarbeit und Atemökonomie	26
	c) Intrathorakaldruck	29
	d) Ergebnisse mit Th 1165a und Alupent^R	31
	e) CO_2-Rückatmungs- und steady state-Methode	34
E	Zusammenfassung	35
F	Literatur	38

Methoden vergleichender Atemfunktionsdiagnostik und ihre Ergebnisse bei der klinischen Prüfung neuer Bronchospasmolytica

A. Einleitung und Fragestellung

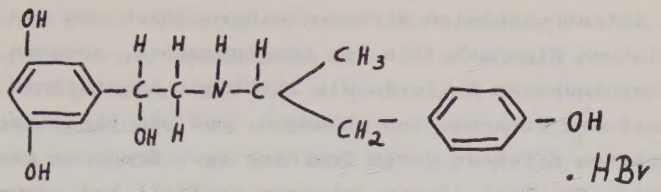
Zu den wirksamsten Broncholytica zählen Sympathikomimetika aus der Adrenalinreihe. Sie sollen die adrenergischen Beta-Rezeptoren stimulieren. Von dem bekannten Isoproterenol (Aludrin^{R}) wurde um 1960 Orciprenalin abgeleitet, indem die beiden Hydroxylgruppen des Benzolringes aus der Ortho- in die Meta-Stellung gebracht worden sind. Diese als Alupent^{R} eingeführte Substanz hat gegenüber Isoproterenol eine Reihe von Vorzügen: Größere Stabilität, gute Wirksamkeit auch bei peroraler Applikation, verlängerte Wirkungsdauer und geringere Herz-Kreislaufwirkungen, vor allem geringere Blutdrucksenkung (12, 19, 29, 33, 35, 37, 38, 42).

Ungeachtet der von vielen Untersuchern bestätigten Vorteile von Orciprenalin ist es für den Kliniker noch nicht das ideale Broncholyticum. Wünschenswert wäre vor allem eine verlängerte Bronchialwirkung bei verminderter Herz-Kreislaufwirksamkeit. Bei sehr großer therapeutischer Breite und verlängerter Wirkungsdauer könnte sogar eine verminderte Wirksamkeit inkauf genommen und notfalls durch eine höhere Dosis ausgeglichen werden.

Nach pharmakologischen und noch nicht veröffentlichten Zwischenergebnissen einiger klinischer Prüfungen stellt eine vor einigen Jahren synthetisierte Substanz eine Weiterentwicklung des Orciprenalin (Alupent^{R}) dar.

Nach Angaben der Chemiker ist an einer Methylgruppe des Isopropylrestes von Alupent^{R} ein Wasserstoffatom gegen einen 4-Hydroxyphenyl-Rest ausgetauscht worden. Die Substanz wurde als Hydrobromid (vergl. Strukturformel) unter der Bezeichnung Th 1165a von der Firma Boehringer/Ingelheim zur klinischen Prüfung übergeben.

Strukturformel:



Bei der geschilderten Situation war es naheliegend, einen Wirkungsvergleich zwischen Th 1165a und Alupent^{R} an dem gleichen Personenkreis, nämlich Kranken mit funktionellen obstruktiven Ventilationsstörungen infolge Asthma bronchiale oder spastischer Bronchitis, anzustellen. Vor allem umgeht man damit Schwierigkeiten, die sich zwangsläufig bei der alleinigen Prüfung eines neuen Präparates aus der Inhomogenität des Krankengutes ergeben.

An sich sind Asthmatiker im akuten Anfall für die Prüfung broncholytisch wirksamer Substanzen besonders geeignet, jedoch handelt es sich bei ihnen infolge unterschiedlicher Schwellung und Dyskrinie der Bronchialschleimhaut hinsichtlich des Bronchospasmus keineswegs um ein homogenes Krankengut. Durch psychogene Faktoren wird die Beurteilung eines reellen medikamentösen Effektes zusätzlich erschwert. Schließlich finden sich in einer Gruppe mit einer langjährigen Asthma-Anamnese nicht wenige Kranke, die in Wirklichkeit an einem obstruktiven Lungenemphysem oder einer schweren chronischen Bronchitis mit nur geringem begleitenden Bronchospasmus leiden. Will man sie nicht nachträglich aus der Untersuchungsserie ausschließen, wird die statistische Signifikanzberechnung vor und nach Verabreichung der geprüften Substanz infolge der großen Streuung um die Mittelwerte schwierig. In einem solchen Kollektiv konnte die Wirksamkeit von Alupent^{R} lediglich mittels atemmechanischer Technik, dagegen nicht durch einfache spirographische Vergleichsuntersuchungen statistisch gesichert werden (19).

Abgesehen davon, daß die spirographisch gemessenen Lungen-

volumina und dynamischen Ventilationsgrößen nicht nur von den intrabronchialen Strömungswiderständen und den physikalischen Eigenschaften des Lungengewebes, sondern auch von extrapulmonalen Faktoren wie richtiger Atemtechnik und Mitarbeit des Untersuchten abhängen, muß mit positiven oder negativen Effekten durch Training bzw. Ermüdung gerechnet werden. Ein Teil dieser Faktoren entfällt bei atemmechanischen Untersuchungen mit simultaner Messung der Ventilation und der dazu erforderlichen Kraft, vor allem der Einwand einer unterschiedlichen Mitarbeit des Untersuchten.

Regelmäßig stellt sich bei der Prüfung atemwirksamer Substanzen die Frage nach einer zentral-stimulierenden Wirkung. Mit einfachen Messungen des Atemzeitvolumens oder Errechnung der alveolaren Ventilation über den arteriellen CO_2-Druck kommt man vielleicht bei regelrechten Atemanaleptica weiter, sicher nicht bei Substanzen, welche hauptsächlich durch Bronchiolenerweiterung die Ventilation erleichtern.

Zur Untersuchung der Erregbarkeit des Atemzentrums haben sich Physiologen und atemphysiologisch orientierte Kliniker vor allem der Messung der Ventilation unter variablen Kohlensäurespannungen bedient (16, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 44, 50, 52). Ohne Zweifel kann man auf diese Weise bei Lungengesunden den atmungsstimulierenden oder depressorischen Effekt von Medikamenten definieren, während bei Kranken mit eingeschränkter ventilatorischer Funktion derartige Schlußfolgerungen problematisch sind. Wenn Kranke mit Lungenemphysem oder sonstigen obstruktiven Ventilationsstörungen auf CO_2-Reize mit einer geringeren Ventilationssteigerung reagieren als Gesunde, so kann daran eine verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums Schuld sein oder eine unzureichende Beantwortung der vom Atemzentrum ausgehenden Efferenzen. Es ist ferner denkbar, daß nicht die Ventilation, sondern die dafür erforderliche Kraft eine geeignete Meßgröße darstellt. Falls diese Hypothese zutrifft, müßte die Atemarbeit bei Kranken mit bronchospastischer Ventilationsbehinderung unter einem Broncholyticum abfallen oder die Ventilation bei gleichem Kraftaufwand ansteigen.

Anliegen dieser Untersuchungen war es 1.) die Wirksamkeit von Th 1165a mit der von Alupent^{R} auf konventionelle Weise durch spirographische, atemmechanische und Kreislaufuntersuchungen zu vergleichen und 2.) zu prüfen, ob die Methode der Erregbarkeitsprüfung des Atemzentrums mittels CO_2-Rückatmung nicht modifiziert und für die Prüfung von Broncholytica nutzbar gemacht werden kann.

B METHODIK

Th 1165a kann wie Alupent^{R} parenteral, oral und durch Inhalation verabreicht werden. Aufgrund früherer Erfahrungen mit Alupent^{R}, das als Inhalat bei gleicher Wirkung auf die Bronchien wesentlich geringere Kreislaufreaktionen verursachte als bei intravenöser Injektion (19), wurden Th 1165a und Alupent^{R} ausschließlich mit einem elektrischen Aerosol-Gerät verabfolgt. Als Dosis von Alupent^{R} wurden 15 Atemzüge einer 5%-igen Lösung, von Th 1165a 25 Atemzüge einer 1%-igen Lösung gewählt.

An 11 freiwilligen Studenten (Alter 20 - 25 Jahre) wurde zunächst die Kreislaufreaktion auf Th 1165a mittels Blutdruckmessung und kontinuierlicher EKG-Registrierung bis 15 Minuten nach Inhalation von Th 1165a untersucht. Angesichts der ausnahmslos normalen spirographischen Funktionswerte wurde auf eine Kontrolle der Lungenventilation nach Applikation von Th 1165a verzichtet.

Die eigentlichen vergleichenden Untersuchungen von Th 1165a und Alupent^{R} wurden an 16 Kranken mit langjährigem Asthma bronchiale, 13 Männern und 3 Frauen, durchgeführt. Im Gegensatz zu den lungengesunden Studenten standen die Asthmatiker mit 3 Ausnahmen (29, 31 und 36 Jahre) im 5. und 6. Lebensjahrzehnt.

Bei den 16 Asthmatikern wurde vor Aufnahme in die Untersuchungsserie eine vollständige spirographische Funktions-

prüfung durchgeführt. Die Hälfte erhielt anschließend zunächst Alupent^{R} und am folgenden Tag nach erneuter Messung der Ausgangswerte Th 1165a, bei der anderen Hälfte war das Vorgehen umgekehrt. Atemmechanische Untersuchungen mittels Druckmessung im Oesophagus und simultaner Registrierung des Atemvolumens vor und bis zu 15 Minuten nach Inhalation der beiden Medikamente wurden bei 13 Asthmatikern durchgeführt. Für die Auswertung sind jeweils die atemmechanischen Ergebnisse vor und sofort nach Inhalation sowie nach 5, 10 und 15 Minuten berücksichtigt worden. Nach Entfernung des Oesophaguskatheters wurden spirographisch Vitalkapazität, exspiratorische Sekundenkapazität und Atemgrenzwert kontrolliert.

Die spirographische und atemmechanische Untersuchungsmethodik entsprach dem seit 1960 wiederholt beschriebenen Vorgehen (17, 18, 19, 21). Die Untersuchungen wurden am sitzenden Pat. vorgenommen. Die Registrierung der Druck-Volumen-Diagramme erfolgte mit einem Schleifenschreiber (Compliance-Test von Godart), bestehend aus elektrischem Differentialmanometer, Verstärker und Zweiphasendirektschreiber. Die mittels Oesophaguskatheter übertragenen intrathorakalen Drucke während der Atmung werden auf der Abszisse, die Zugehörigen, von der Spirometerglocke mittels Signalschaltung übertragenen Volumenänderungen auf der Ordinate eines kleinen Kymographions geschrieben. Als Spirometer diente der Spirotest von Godart.

Über einen separaten Ausgang des Druckverstärkers wurden die transpulmonalen Drucke mit dem Gleichspannungsverstärker eines direktschreibenden Drei-Kanal-Elektrocardiographen (Cardiopan Liechti) kontinuierlich während der gesamten Untersuchung registriert, als weitere Größen das EKG und die inspiratorische CO_2-Konzentration. Letztere wurde mit dem Ultrarotabsorptionsschreiber im Nebenstromverfahren gemessen. Die Atemluft wurde über einen Absaugstutzen im inspiratorischen Anteil des Spirometerkreislaufes nahe des Mundstückes abgesaugt und nach Passage des URAS wieder in den exspiratorischen Schenkel des Spirometersystems geleitet, um einen Volumenverlust zu vermeiden. Für die CO_2-Erregbarkeitsprüfung wurde der CO_2-Absorber aus dem Spirometerkreislauf entfernt,

so daß sich die exspirierte CO_2 im System anreicherte. Besonders geachtet wurde auf den korrekten Ersatz des verbrauchten Sauerstoffs aus dem Vorrats-Spirometer. Die Verhältnisse wurden am Schluß der CO_2-Rückatmungsperiode durch Scholander-Analysen auf CO_2 und O_2 überprüft. Der URAS war im Bereich von 3 bis 9 Vol% linear, so daß zur Eichung zwei CO_2-Gemische mit 6 bzw. 8 Vol% ausreichten, sofern das Gerät vor Untersuchungsbeginn etwa 2 Stunden aufgeheizt worden war. Bei den meisten Kranken wurde auch der arterielle Kohlensäuredruck mittels CO_2-Rückatmung und Infrarotanalyse vor und nach Inhalation von Th 1165a bzw. Alupent^R errechnet (20).

Der zeitliche Untersuchungsablauf war folgender:

a) Kurzfristige Rückatmung eines CO_2-Luftgemisches aus einem Gummiballon zwecks Errechnung des arteriellen CO_2-Druckes (20);
b) spirographische Messung des Residualvolumens mittels Helium, anschließend Registrierung der Lungenvolumina und dynamischen Atemgrößen;
c) Einführung des Oesophaguskatheters, Registrierung von mindestens 5 verwertbaren Atemschleifen, gleichzeitig fortlaufende Registrierung der transpulmonalen Drucke im Oesophagus mittels EKG-Gerät;
d) Registrierung der Ventilation und der Oesophagusdrucke bei CO_2-Rückatmung aus dem Spirometer-Kreislauf;
e) nach einer Erholungsphase elektrokardiographische Registrierung einer Extremitäten-Ableitung, gleichzeitig Messung des Blutdruckes bis zur Konstanz der Werte;
f) Inhalation von Th 1165a bzw. Alupent^R, anschließend sofortige Registrierung von Blutdruck, EKG, Oesophagusdruck und 5 Atemschleifen; diese Messungen wurden im Abstand von jeweils 5 Minuten wiederholt;
g) nach 15 Minuten erneute Aufstellung von CO_2-Erregbarkeitskurven entsprechend d);
h) nach Entfernung des Oesophaguskatheters spirographische Kontrolle von VK, ESK und AGW;
i) abschließend erneute Errechnung des art. CO_2-Druckes (vergl. a). Die gleichen Untersuchungen wurden am

nächsten oder gelegentlich am übernächsten Tage mit der noch nicht geprüften Substanz durchgeführt.
Bei den 11 lungengesunden Versuchspersonen erfolgte die Kreislaufuntersuchung in gleicher Weise, während Oesophagusdrucke und Ventilation unter CO_2-Rückatmung nur bei 4 Personen gemessen wurden.

C ERGEBNISSE

1. Kreislauf

Tabelle 1 zeigt unter a) das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz bei 11 Gesunden, unter b) von Asthmatikern vor und nach Inhalation von 25 Atemzügen einer 1%-igen Lösung Th 1165a, unter c) die Mittelwerte von 12 Asthmatikern aus der gleichen Gruppe vor und nach 15 Atemzügen einer 5%-igen Lösung Alupent^R.

Miteinander vergleichbar ist die Reaktion auf Th 1165a und Alupent^R bei den Asthmatikern. Bei den jugendlichen gesunden Versuchspersonen ist nur Th 1165a geprüft worden. Als Hinweis auf die größere Kreislauflabilität steigt bei den jugendlichen Gesunden die Herzfrequenz sofort nach Inhalation von Th 1165a deutlich von 72 auf 85/Min. an, während die gleiche Substanz bei den älteren Asthmatikern kaum eine Frequenzzunahme verursacht. Nach Alupent^R kommt es dagegen bei den gleichen Kranken vorübergehend unmittelbar nach der Inhalation zu einer Frequenzzunahme um 15 Schläge/Min. Damit einher geht ein Abfall der Blutdruckamplitude von 49 auf 41, während sich von der 5. bis zur 15. Minute nach Alupent^R, noch deutlicher nach Th 1165a, hier sowohl bei Asthmatikern als auch bei den Kreislaufgesunden, eine Tendenz zur Amplitudenerweiterung gegenüber den Ausgangswerten abzeichnet. Nach 10 bzw. 15 Minuten beträgt die Frequenzzunahme gegenüber dem Ausgangswert in beiden Asthmatiker-Gruppen nur 1 bis 3 Schläge/Min.

1a: Th Gesunde (n=11)	vorher	1'	5'	10'	15'
RR syst. (mm Hg)	123	126	126	124	123
RR diast. (mm Hg)	84	81	78	76	71
RR Amplitude (mm Hg)	39	45	48	48	52
Herzfrequenz (min)	72	85	77	73	75
1b: Th Asthma (n=14)					
RR syst. (mm Hg)	140	135	139	136	143
RR diast. (mm Hg)	89	86	82	83	85
RR Amplitude (mm Hg)	51	49	57	53	58
Herzfrequenz (min)	90	91	90	93	92
1c: Alupent^{R} Asthma (n=12)					
RR syst. (mm Hg)	135	129	132	131	135
RR diast. (mm Hg)	86	88	81	81	83
Amplitude (mm Hg)	49	41	51	50	52
Herzfrequenz (min)	83	98	86	87	85

Tabelle 1a-c: Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach Inhalation von Th 1165a bei 11 jungen Lungengesunden (1a) und 14 älteren Asthmatikern (1b), ferner vor und nach Alupent^{R} bei 12 älteren Asthmatikern (1c).

Insgesamt sind die Kreislaufveränderungen, wie aus dem Diagramm (Abb. 1) besser ersichtlich ist, nicht sonderlich eindrucksvoll. Subjektiv wurde von keinem Patienten über stärkere Nebenwirkungen geklagt, gelegentlich über Unruhe, Herzklopfen und leichtes Zittern. Bemerkenswert ist im Hinblick auf die später zu besprechenden Werte der Lungenfunktion in der Gruppe der Asthmatiker der unterschiedliche Anstieg der Herzfrequenz vor und in der ersten Minute nach Inhalation von Th 1165a bzw. Alupent^{R}. Nur hier ergab die statistische Berechnung mittels t-Test eine Signifikanz der Mittelwertdifferenzen (t=2,96, p 0,01). Würde man, wie es vielfach geschieht, die Kreislaufreaktion der jugendlichen Gesunden auf Th 1165a mit der der Astmatiker auf Alupent^{R} vergleichen, so ergäbe sich zwixchen beiden Substanzen keine nennenswerte Differenz.

2. Lungenfunktion

In der Gruppe der jugendlichen Versuchspersonen betrug die Vitalkapazität 134% des Sollwertes, die exspiratorische Sekundenkapazität 72% der Vitalkapazität und der Atemgrenzwert 95% des Sollwertes, berechnet nach BALDWIN und Mitarb. Diese Zahlen entsprechen den mehrfach überprüften eigenen Normwerten (11, 19, 21).

Demgegenüber waren die spirographischen Mittelwerte in der Gruppe der Asthmatiker eindeutig pathologisch. Die Ausgangswerte vor Th 1165a sind aus Tabelle 2 ersichtlich, diejenigen vor Alupent^{R} aus Tabelle 3. Prozentual war die Vitalkapazität vor Th 1165a auf 94%, vor Alupent^{R} auf 90% eingeschränkt, die ESK in beiden Gruppen auf 38% der Vitalkapazität, der Atemgrenzwert auf 40 bzw. 43% des Sollwertes. Unter der gewählten Dosis Th 1165a bzw. Alupent^{R} stiegen die spirographischen Werte innerhalb von 15 Minuten vergleichbar an, die VK um 8 bzw. 11%, die ESK um 25 bzw. 29% und der Atemgrenzwert um 38 bzw. 33%.

In den Tabellen 2 und 3 sind ferner die atemmechanischen Vergleichswerte vor und nach Inhalation der beiden Substanzen von der 1. bis zur 15. Min., jeweils in Abständen von 5 Minuten,

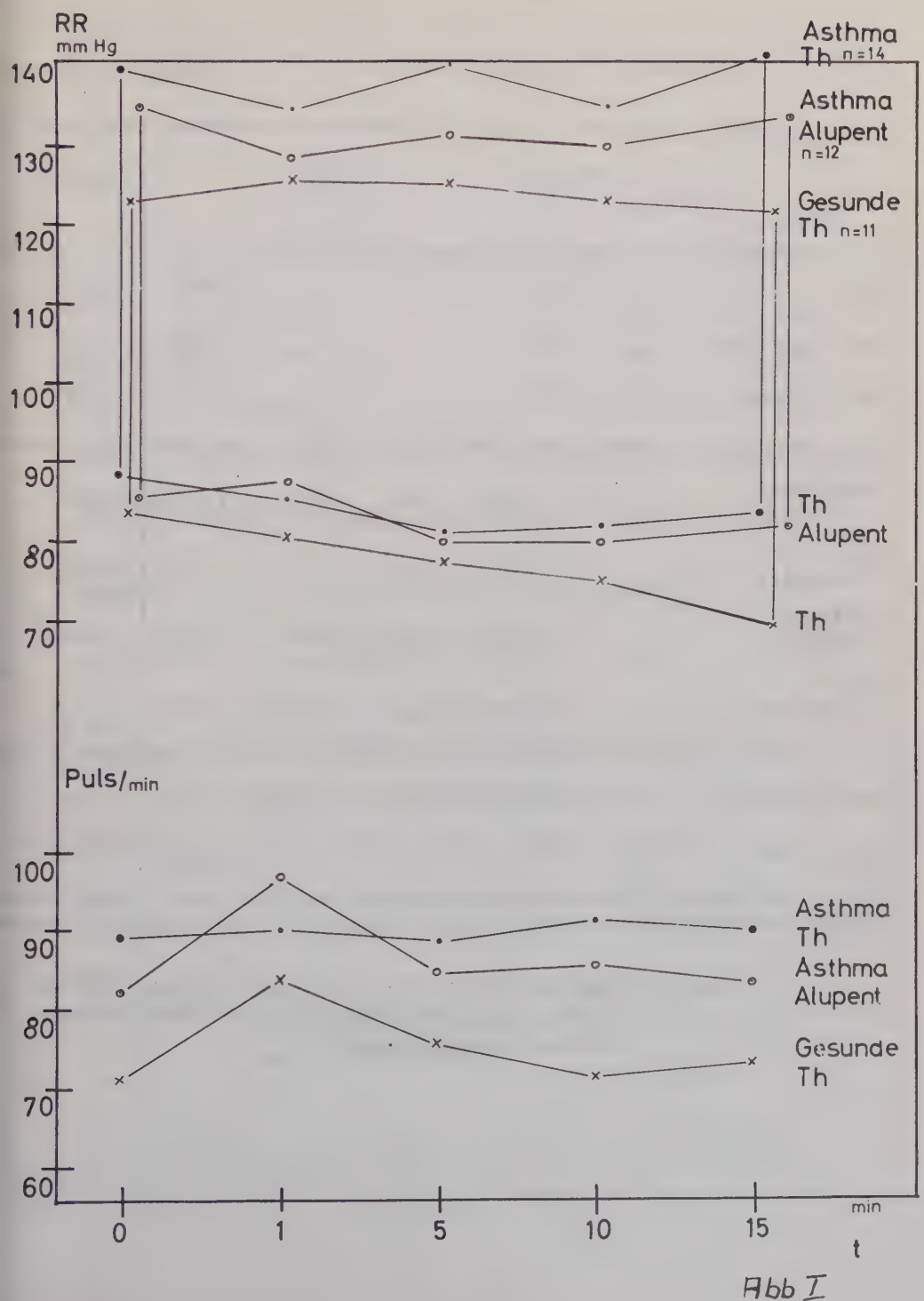

RR
mm Hg
140
130
120
110
100
90
80
70
Asthma
Th n=14
Asthma
Alupent
n=12
Gesunde
Th n=11
Th
Alupent
Th
Puls/min
100
90
80
70
60
Asthma
Th
Asthma
Alupent
Gesunde
Th
0
1
5
10
15
min
t

Abb I

	n	vorher	danach 1'	5'	10'	15'	% Δ max.
VK ml	16	3387				3642	+ 8
ESK ml/1.sec	16	1316				1648	+ 25
AGW l/min	16	41.8				57.7	+ 38
Compliance ml/cmH_2O	13	85	150	140	135	125	+ 76
W tot g.cm/ml	13	8.31	5.14	4.83	5.81	5.81	- 42
W visc g.cm/ml	13	7.10	4.28	4.05	4.90	4.89	- 43
$\dot{W}$ tot kg.m/min	13	1.022	0.724	0.647	0.811	0.767	- 37
AMV l/min	11	12.60	13.93	13.32	14.10	13.00	+ 11
P_{CO2} Torr	10	40.0				37.6	- 6

Tabelle 2: Wirkung von Th 1165a (25 Atemzüge einer 1%igen Lösung) auf spirographische und atemmechanische Größen bei Asthmatikern.

ALUPENT 15 Atemzüge 5% Lösung

	n	vorher	danach 1'	5'	10'	15'	% Δ max.
VK ml	16	3252				3620	+ 11
ESK ml/1.sec	16	1274				1643	+ 29
AGW l/min	15	46.6				58.1	+ 33
Compliance ml/cmH_2O	13	99	164	158	156	149	+ 66
W tot g·cm/ml	13	8.23	5.07	5.10	5.37	5.18	- 38
W visc g·cm/ml	13	7.23	4.34	4.45	4.58	4.49	- 40
$\dot{W}$ tot kg·m/min	13	1.135	0.656	0.711	0.768	0.721	- 42
AMV l/min	12	13.86	12.94	13.37	13.63	13.10	- 6
P_{CO2} Torr	8	40.4				37.8	- 6

Tabelle 3: Wirkung von 15 Atemzügen einer 5%-igen Alupent^R-Lösung auf die Atmung von Asthmatikern (entsprechend Tabelle 2).

aufgeführt. Auch hier findet sich eine vergleichbare Besserung, wenn man berücksichtigt, daß die Ausgangswerte vor Alupent^{R} geringfügig günstiger waren. Die Compliance von 85 ml/cm H_2O entspricht nach den eigenen Sollwerten (11) weniger als der Hälfte der Norm, die von 99 ml/cm H_2O in der Alupent^{R}-Gruppe gerade dem halben Normwert. Die totale inspiratorische Atemarbeit ist auf mehr als den 3-fachen Wert angestiegen, und zwar weitgehend infolge Erhöhung der viscösen Atemarbeit, die bei Asthmatikern überwiegend gegen erhöhte intrabronchiale Strömungswiderstände geleistet wird. Die Atemarbeit/Min ($\dot{W}tot$) ist stärker als die inspiratorische totale Atemarbeit des einzelnen Atemzuges erhöht, etwa auf den 4-fachen Normwert, da das Atemminutenvolumen in beiden Gruppen hoch ist.

Nach Alupent^{R}-Inhalation wird die größte Besserung (Tabelle 3) innerhalb der 1. Minute erreicht, nach Th 1165a (Tabelle 2) steigt die Compliance ebenfalls sofort auf den höchsten Wert an, während die kleinsten Werte für die Atemarbeit erst nach 5 Minuten erreicht werden. Sonst ist das Ausmaß der Besserung, wie aus den letzten Spalten beider Tabellen zu ersehen ist, erstaunlich ähnlich. Die 15-Minuten-Werte erscheinen nach Th 1165a etwas ungünstiger als nach Alupent^{R}.

Die Ausgangswerte des Atemminutenvolumens sind in der Alupent^{R}-Gruppe (Tabelle 3) höher als in der Th-Gruppe (Tabelle 2). Man wird weder daraus noch aus der Reaktion auf Th 1165a oder Alupent^{R} während 15 Minuten weitreichende Schlüsse ziehen können, wenn man weiß, daß die Untersuchten durch den liegenden Oesophaguskatheter mehr oder weniger belästigt werden. Immerhin ist auffallend, daß alle Atemminutenvolumina von der 1. bis zur 15. Min. nach Alupent^{R} etwas niedriger ausgefallen sind als der Ausgangswert, nach Th 1165a dagegen jeweils etwas höher. Die maximale Plusdifferenz nach Th 1165a beträgt 11 % nach 10 Minuten, gegenüber der maximalen Minusdifferenz von 6 % sofort nach Alupent^{R}.

Weitreichende Schlußfolgerungen verbieten sich zunächst auch insofern, als die unterschiedlichen Änderungen der Atemminutenvolumina sich nicht gleichsinnig auf die alveolare Ventilation ausgewirkt haben. Der errechnete arterielle CO_2-Druck ist

durch Hyperventilation in beiden Gruppen um 6 % abgefallen, und zwar nach Th 1165a von 40 auf 37,6, in der Alupent^{R}-Gruppe von 40,4 auf 37,8 mm Hg.

Summarisch ist festzustellen, daß bei der gewählten Dosis von Th 1165a und Alupent^{R} spirographische und atemmechanische Werte für eine vergleichbare broncholytische Wirksamkeit sprechen und sich aus den etwas unterschiedlichen Änderungen der Atemminutenvolumina unter Berücksichtigung der p CO_2-Werte kein regelhaftes Verhalten ableiten läßt. Das gilt auch für eine fragliche zentralstimulierende Wirksamkeit von Th 1165a. Diese Frage läßt sich aber, wenn überhaupt, nur durch spezielle CO_2-Erregbarkeitsprüfungen der Atmung beantworten.

3. Die ventilatorische Reaktion bei CO_2-Rückatmung

Etwa seit der Jahrhundertwende haben sich Physiologen und Kliniker für die quantitative Relation zwischen CO_2-Reiz und Ventilationsgröße interessiert (Übersicht bei 3, 14, 41). Bei Erhöhung des Kohlensäuredruckes in der Inspirationsluft, sei es sprunghaft durch Anschluß an höherprozentige CO_2-Luftgemische oder kontinuierlich durch Rückatmung der Exspirationsluft nach Entfernung des CO_2-Absorbers aus dem Atmungssystem, kommt es regelmäßig zu einer Ventilationssteigerung. Trägt man auf der Abszisse eines Koordinatensystems den CO_2-Druck und auf der Ordinate das gleichzeitig registrierte Atemminutenvolumen auf, erhält man CO_2-Antwortkurven, auch CO_2-Erregbarkeitskurven genannt, da man bis vor einigen Jahren annahm, der Grad der Ventilationssteigerung sei ein guter Indikator für die Erregbarkeit des Atemzentrums durch den CO_2-Reiz.

In Abb. 2 sind solche Erregbarkeitskurven von 15 jugendlichen lungengesunden Versuchspersonen aufgetragen. Die erhebliche individuelle Variabilität (14, 41) äußert sich in der unterschiedlichen Steilheit der Kurven und in einer Parallelverschiebung. Oberhalb des physiologischen CO_2-Druckes von 40 mm Hg ist, wenn man methodische Fehler in Rechnung stellt,

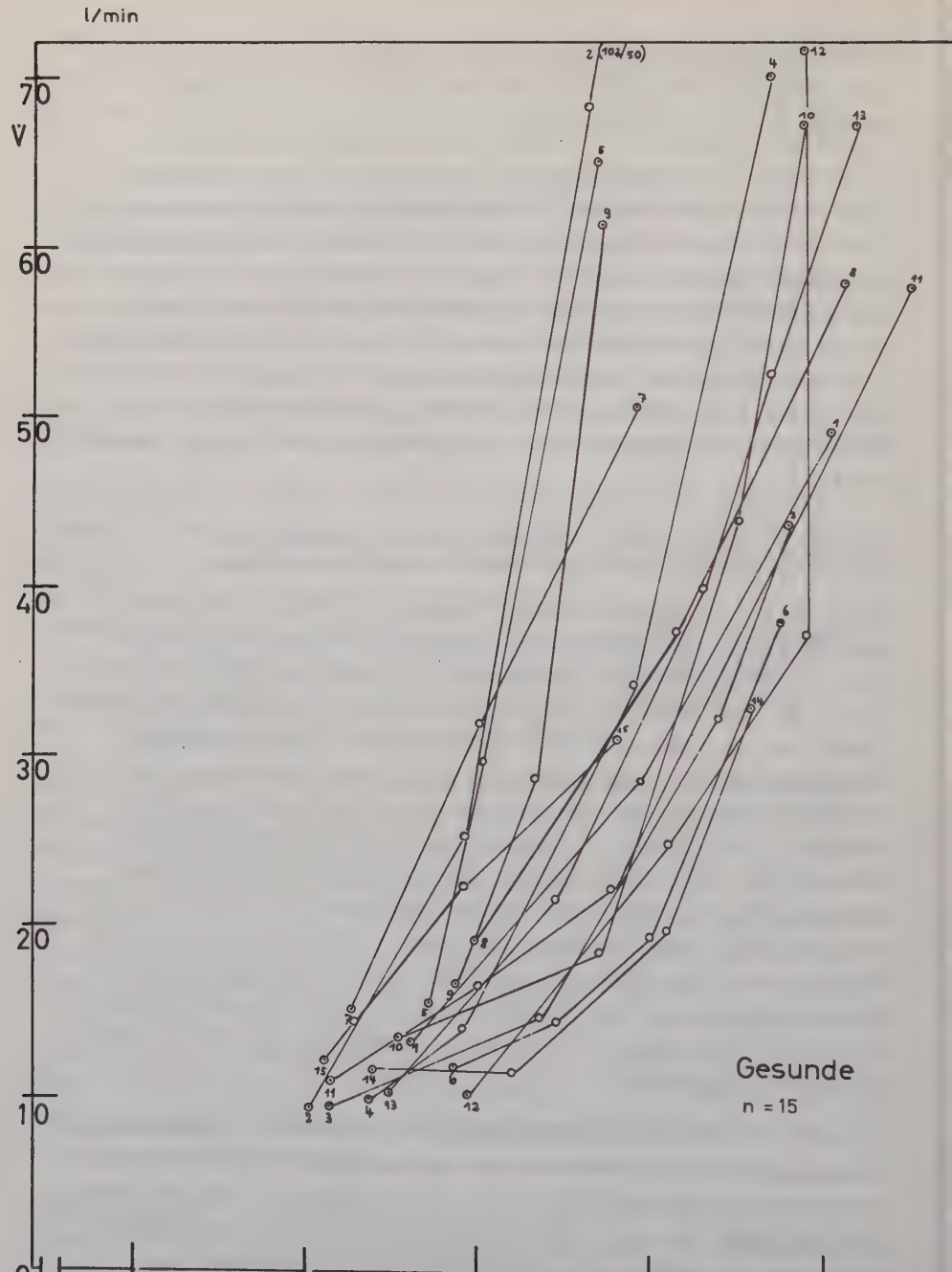
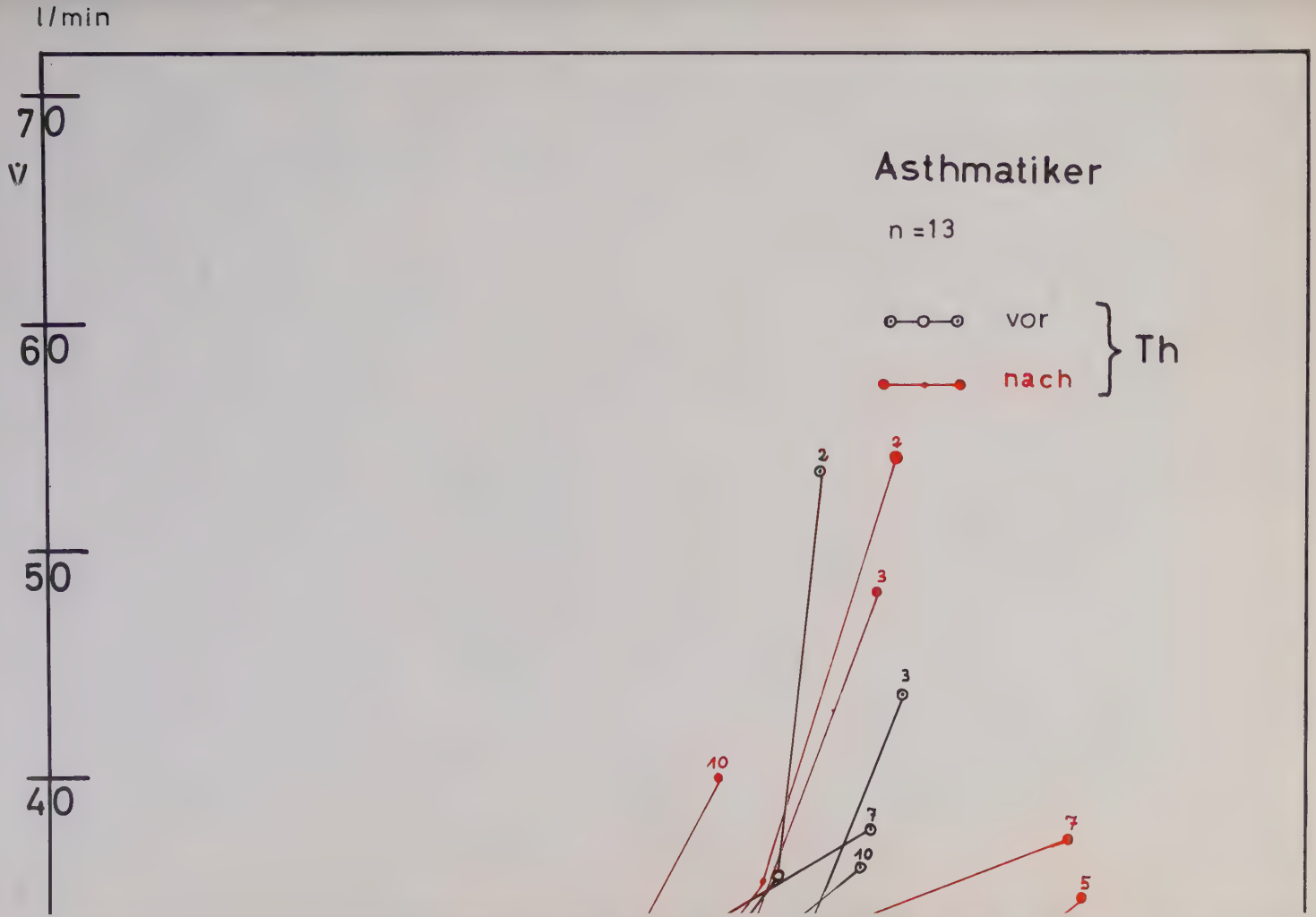
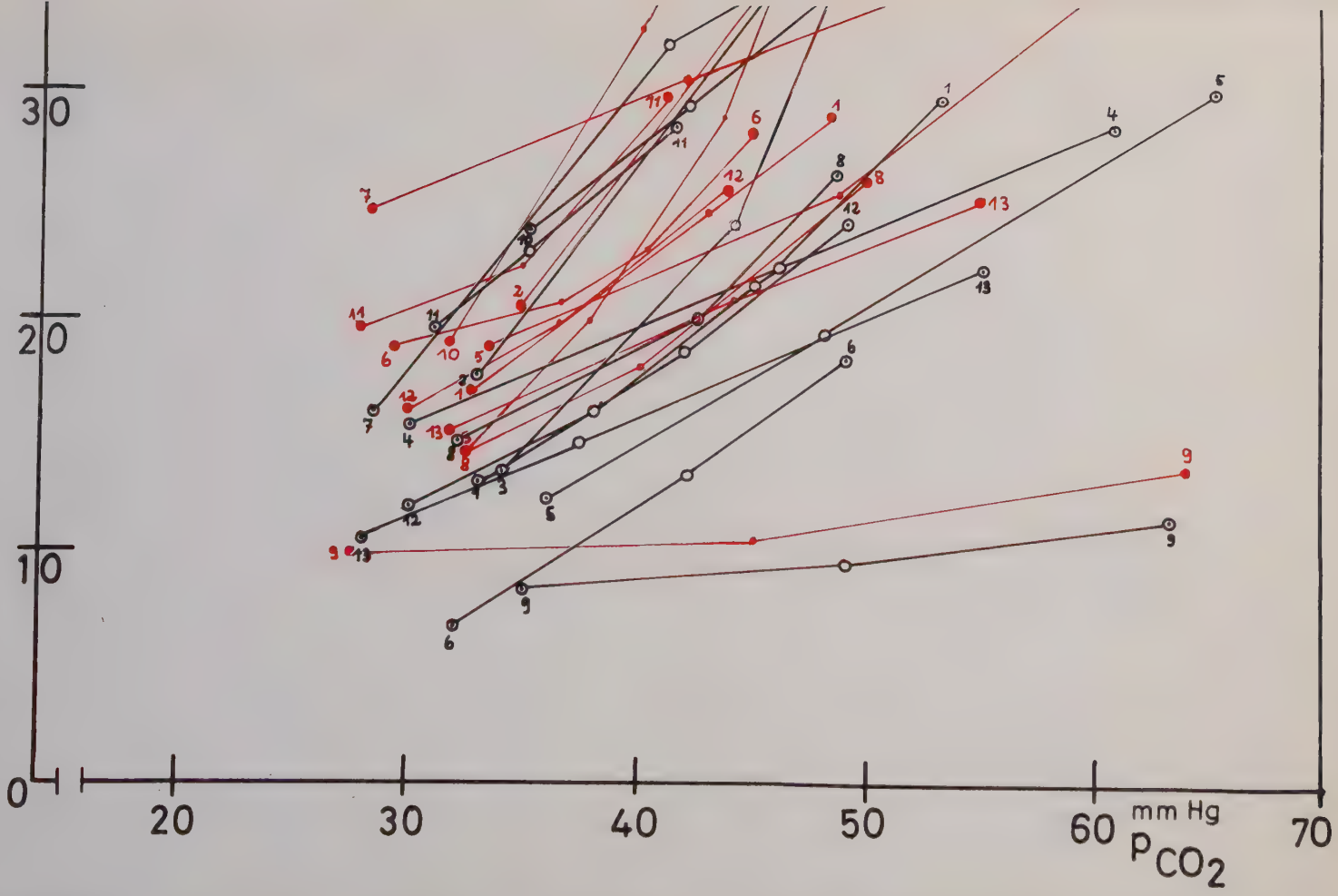


Abb. II


l/min
70
V̇
60
50
40
Asthmatiker
n =13
vor
nach
Th
2
2
3
3
10
7
10
7
5


30
20
10
0
20
30
40
50
60
70
mm Hg
P_{CO_2}

eine lineare Beziehung zwischen Ventilation und CO_2-Druck anzunehmen, jedenfalls in den Fällen mit geradlinigem Kurvenverlauf. In einzelnen Fällen kam es zu einer sprunghaften Erhöhung des Atemzeitvolumens mit starker Atemnot, bevor die Untersuchung abgebrochen wurde (Fall 12). Eine Versuchsperson (Fall 2) reagierte bei einem p CO_2 von 50 mm Hg mit einer ungewöhnlich hohen Ventilation von 102 l/min., während die meisten sich bei p CO_2-Werten zwischen 40 und 60 mm Hg mit Atemvolumina von 50 bis 70 l begnügten und einige bei CO_2-Drucken um 55 mm Hg eine Ventilation von weniger als 40 l/min. aufwiesen.

Üblicherweise wird die ventilatorische Reaktion auf CO_2, die CO_2-Empfindlichkeit, in einem sogenannten Erregbarkeitsquotienten S ausgedrückt:

$$S = \frac{\text{Vent.Z.}}{p\text{CO}_2\text{-Z}} = \frac{\Delta \text{ V in l/min}}{\Delta \text{ p}\text{CO}_2\text{A in mm Hg}}$$

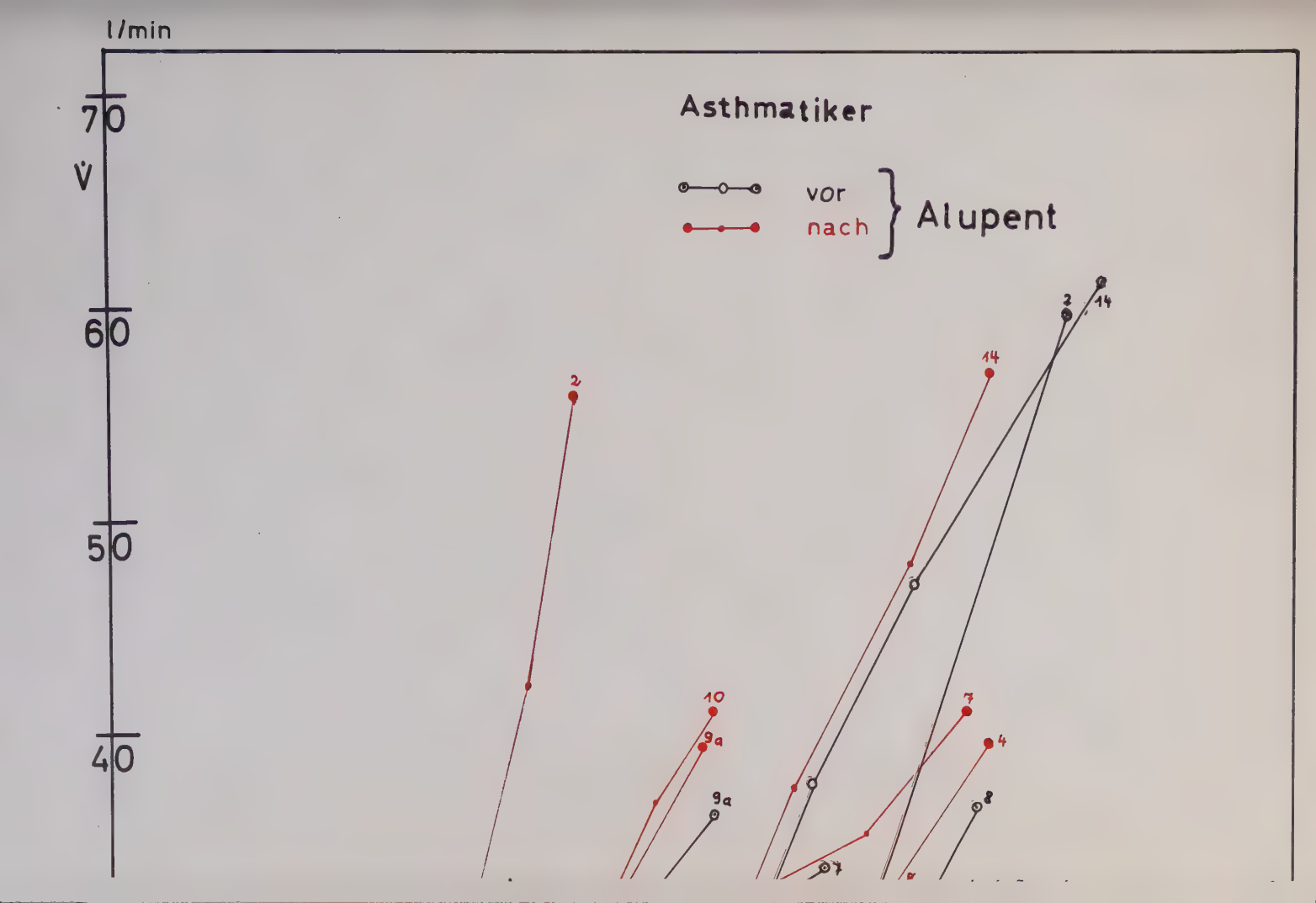
Dieser Erregbarkeitsquotient betrug entsprechend den Literaturangaben (14, 41) im Mittel 1,8 l/min/mm Hg bei einer erheblichen Schwankungsbreite, wie man aus der unterschiedlichen Steilheit der sich teilweise überschneidenden Kurven ablesen kann. So errechnet sich in Fall 2 ein Erregbarkeitsquotient von 4,5, in Fall 6 dagegen nur von 1,4. Dabei ist es fraglich, ob in Fällen wie dem letzteren, in denen die Kurve keine Gerade darstellt, sondern ihre Steilheit mehrfach ändert, mit dem summarischen Quotienten überhaupt eine sinnvolle Aussage gemacht wird.

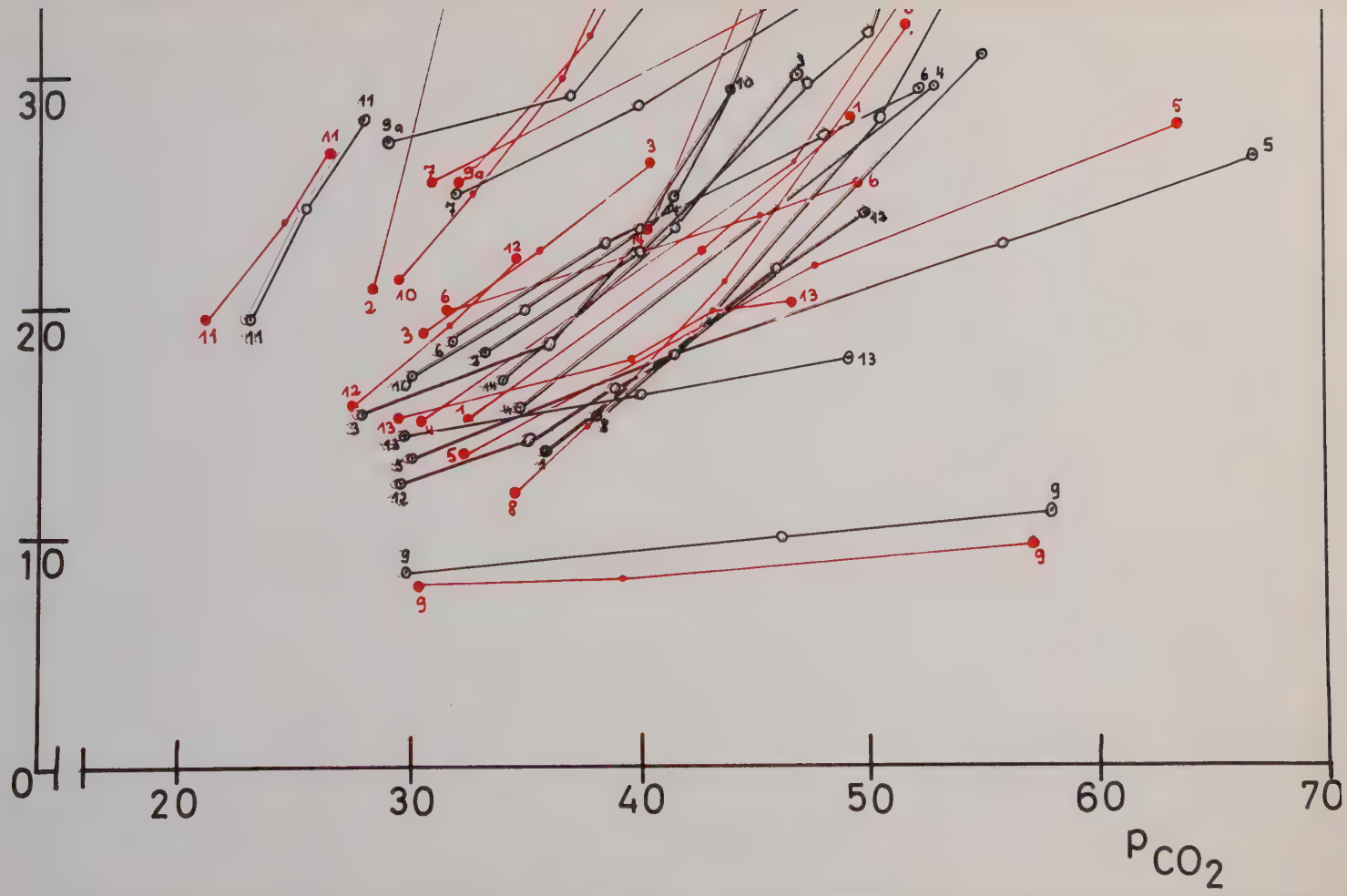
Bei 13 Asthmatikern, die vor und nach Th 1165a in methodisch gleicher Weise wie die Lungengesunden untersucht worden sind, unterscheiden sich die Erregbarkeitskurven (Abb. 3) durch die deutlich geringere Steilheit. Die meisten Kurven verlaufen linear, nur einige Kurven zeigen schon frühzeitig im p CO_2-Bereich um 45 mm eine Knickbildung mit höherem Ventilationszuwachs. Von größerem Interesse ist jedoch, daß fast alle Kurven nach Th-Inhalation oberhalb und teilweise auch links von den Ausgangskurven verlaufen, die Ventilation also

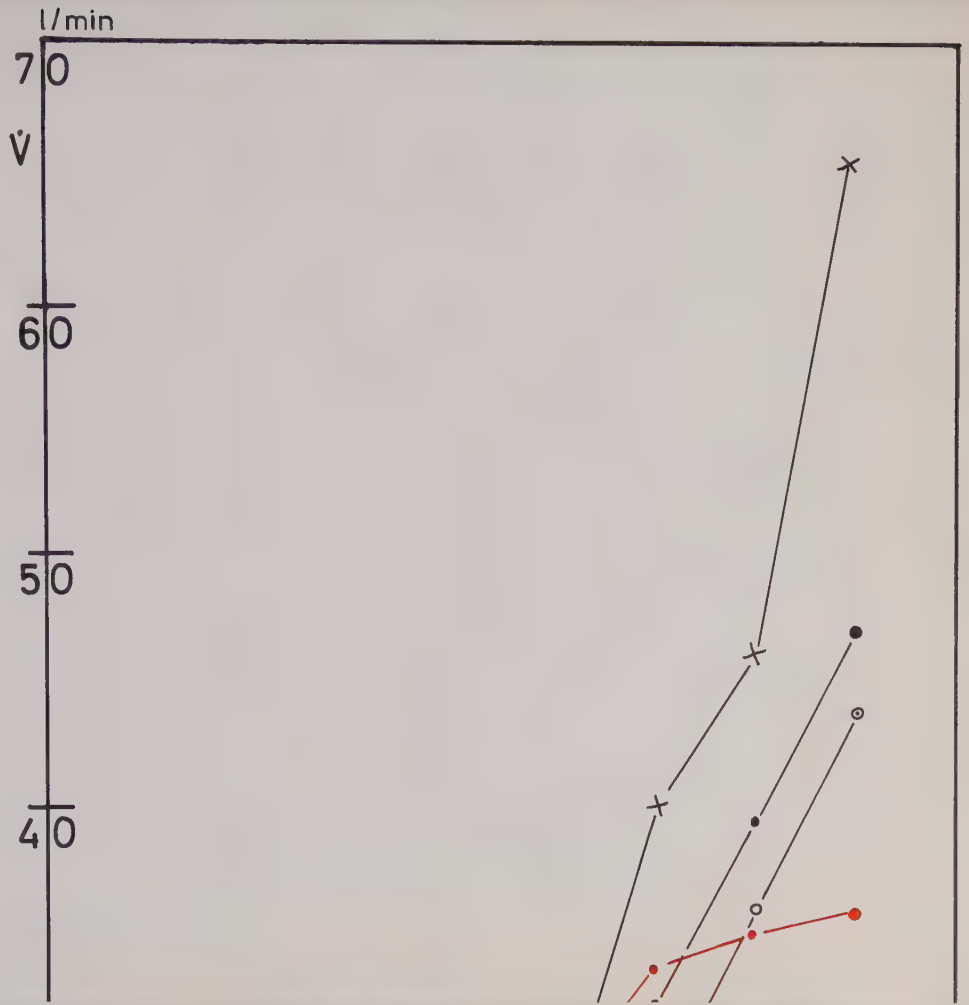
stärker zugenommen hat als der CO_2-Druck. Läßt man jene Kurven außer Betracht, in denen bereits bei niedrigen CO_2-Drucken unter 50 mm Hg abgebrochen wurde, errechnen sich für die Kurven im Bereich von 50 mm Hg Erregbarkeitsquotienten von 0,7 vor und 0,8 nach Th. Bei den wenigen Kurven, in denen ein CO_2-Druck von 60 mm erreicht worden ist, betragen sie nur 0,4 vor bzw. 0,6 l/min/mm Hg nach Th 1165a.

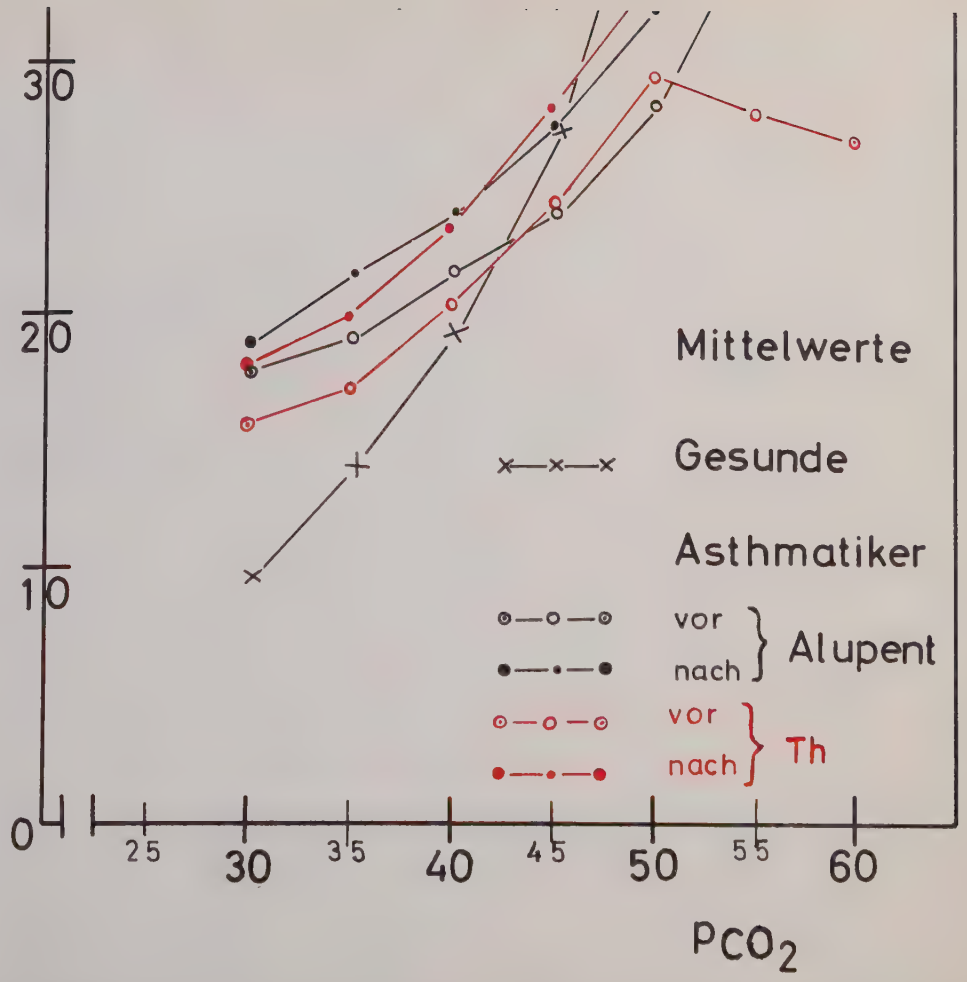
Eindrucksmäßig und rechnerisch sind die Verhältnisse in der Abb. 4, in der die einzelnen Erregbarkeitskurven vor und nach Alupent^R aufgetragen worden sind, denen der Abb. 3 vergleichbar. Bei den meisten Asthmatikern verlaufen die beiden Kurven parallel, und zwar nach Alupent^R mehr oder wenig nach links verschoben. Der mittlere Erregbarkeitsquotient beträgt vor Alupent 0,85, nachher 0,95 l/min/mm Hg p CO_2-Anstieg. Lediglich in Fall 2 kommt es nach Alupent^R zu einer ungewöhnlichen Zunahme der Kurvensteilheit. Die Ausgangskurve war außerdem nicht linear, sondern knickte bei 50 mm Hg p CO_2 zur Ordinate hin ab. Es handelte sich um einen 31-jährigen Mann mit akutem Asthma, dessen Ventilation im Intervall nur wenig eingeschränkt war und sich nach beiden Broncholytica normalisierte. Vergleichbare Ventilationsvolumina wurden nach Alupent^R bereits bei einem CO_2-Druck von 35 mm Hg, vor Alupent^R dagegen erst um 55 mm Hg registriert. Bei der Untersuchung von Th am Tage zuvor hatten sich noch keine derartigen Differenzen gezeigt (Abb. 3, Fall 2).

In Abb. 5 sind die mittleren Erregbarkeitskurven der Lungengesunden sowie Asthmatiker vor und nach Th bzw. Alupent^R, errechnet aus den individuellen Kurven der Abbildungen 2, 3 und 4, dargestellt. Die Erregbarkeitskurve der Gesunden verläuft bereits ab 30 mm CO_2-Druck leidlich linear und ist wesentlich steiler als die Kurven der Asthmatiker, welche zwischen 40 bis 45 mm Hg überkreuzt werden. Ferner wird deutlicher als in den Abb. 3 und 4, daß die Ausgangskurven vor Th und Alupent^R jeweils parallel nach rechts verschoben verlaufen gegenüber denen nach Inhalation der Broncholytica. Die starke Abknickung der Kurven vor und nach Th bei 55 mm


l/min
70
V̇
60
50
40
Asthmatiker
vor
nach
Alupent
2
14
14
2
10
9a
9a
7
4
8
7


30
20
10
0
20
30
40
50
60
70
P_{CO_2}


l/min
7 0
V̇
6 0
5 0
4 0


30
20
10
0
25
30
35
40
45
50
55
60
Mittelwerte
Gesunde
Asthmatiker
vor
nach
Alupent
vor
nach
Th
PCO2

Hg p CO_2 kann nicht sicher gewertet werden, da jeweils nur 2 Patienten so hohe Werte erreichten und diese für die Gesamtgruppe nicht hinreichend repräsentativ sind.

4. Atemmechanik und CO_2-Erregbarkeitsprüfung

Wie noch zu besprechen ist, hätte man früher die größere Kurvensteilheit bei Gesunden, oder anders ausgedrückt, die geringere Ventilationssteigerung der Asthmatiker auf CO_2-Reize mit einer verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums erklärt, wie das REINHARDT (44) 1912 und in der Folgezeit zahlreiche Untersucher bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen versucht haben. CHERNIACK und SNIDAL (6) haben 1956 nachgewiesen, daß auch bei Lungengesunden durch experimentelle Stenosen die ventilatorische Reaktion auf CO_2-Drucke stark reduziert wird, ähnlich dem Verhalten von Kranken mit bronchialer Obstruktion.

Die CO_2-Erregbarkeit stellt sich anders dar, wenn auf der Ordinate statt der Ventilationszunahme der inspiratorische Oesophagusdruck erscheint. Er entspricht annähernd dem intrapleuralen Kraftaufwand während der Inspiration. Die Werte von 4 lungengesunden Versuchspersonen sind wie die von 7 Asthmatikern vor und nach beiden Broncholytica in Abb. 6 eingetragen. Bei den Lungengesunden steigt der inspiratorische Oesophagusdruck unterschiedlich steil an.

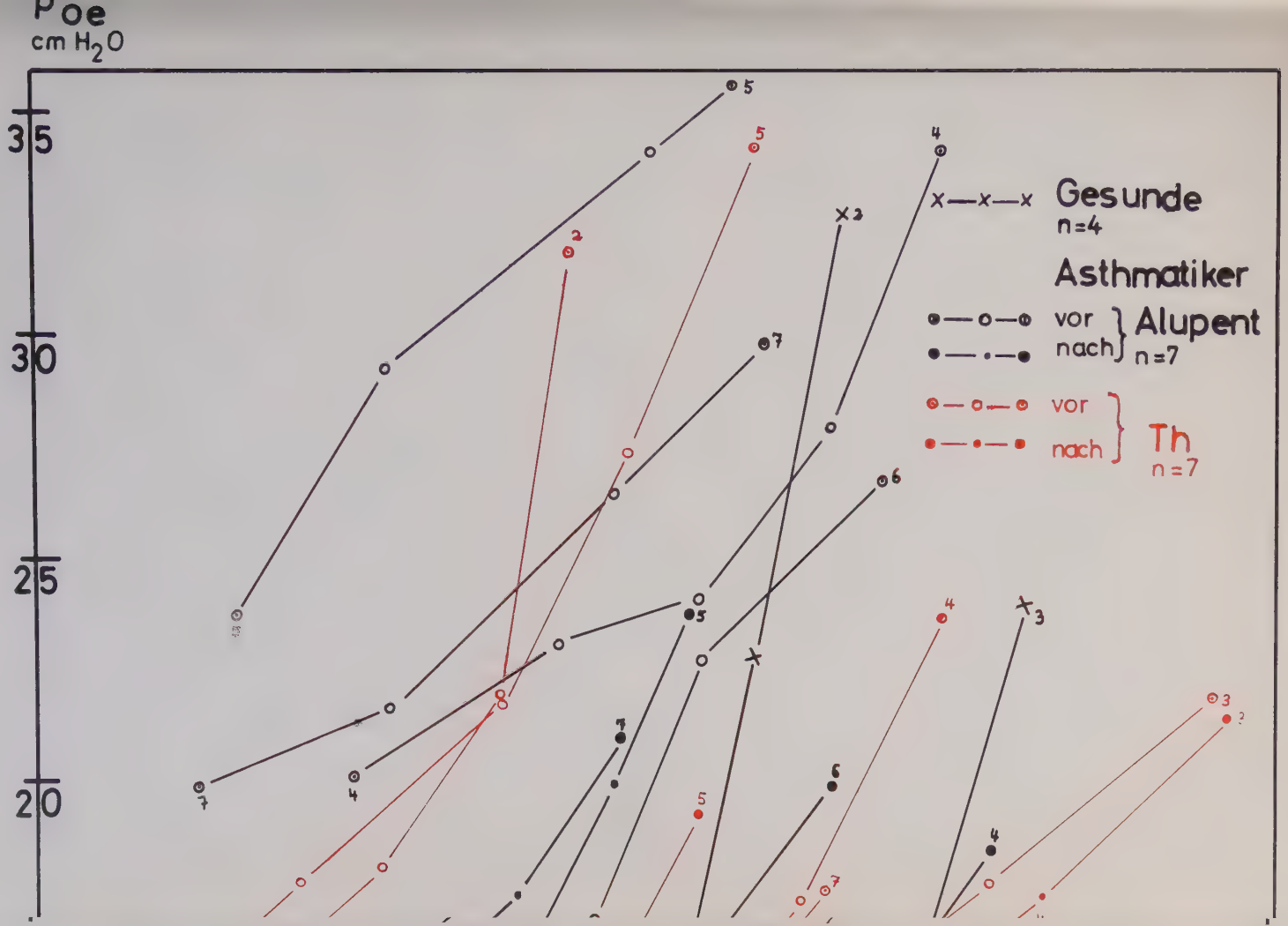
Die Vp. 4 erreicht bei einem p CO_2 von knapp 60 mm nur einen Oesophagusdruck von 7 cm H_2O, dabei aber auch nur ein Atemminutenvolumen von 43 l. Von der Vp. 1 werden bei 60 mm p CO_2 15 cm H_2O Oesophagusdruck erreicht, gleichzeitig 49 l/min geatmet. Die Vp. 3 bringt bei einem CO_2-Druck von 58 mm Hg einen Oesophagusdruck von 24 cm H_2O auf, gleichzeitig ein Atemminutenvolumen von 83 l. Bei Vp. 2 ist bei einem p CO_2 von nur 50 mm Hg sogar ein Oesophagusdruck von 33 cm H_2O und dementsprechend ein hohes Atemvolumen von 102 l/min gemessen worden.

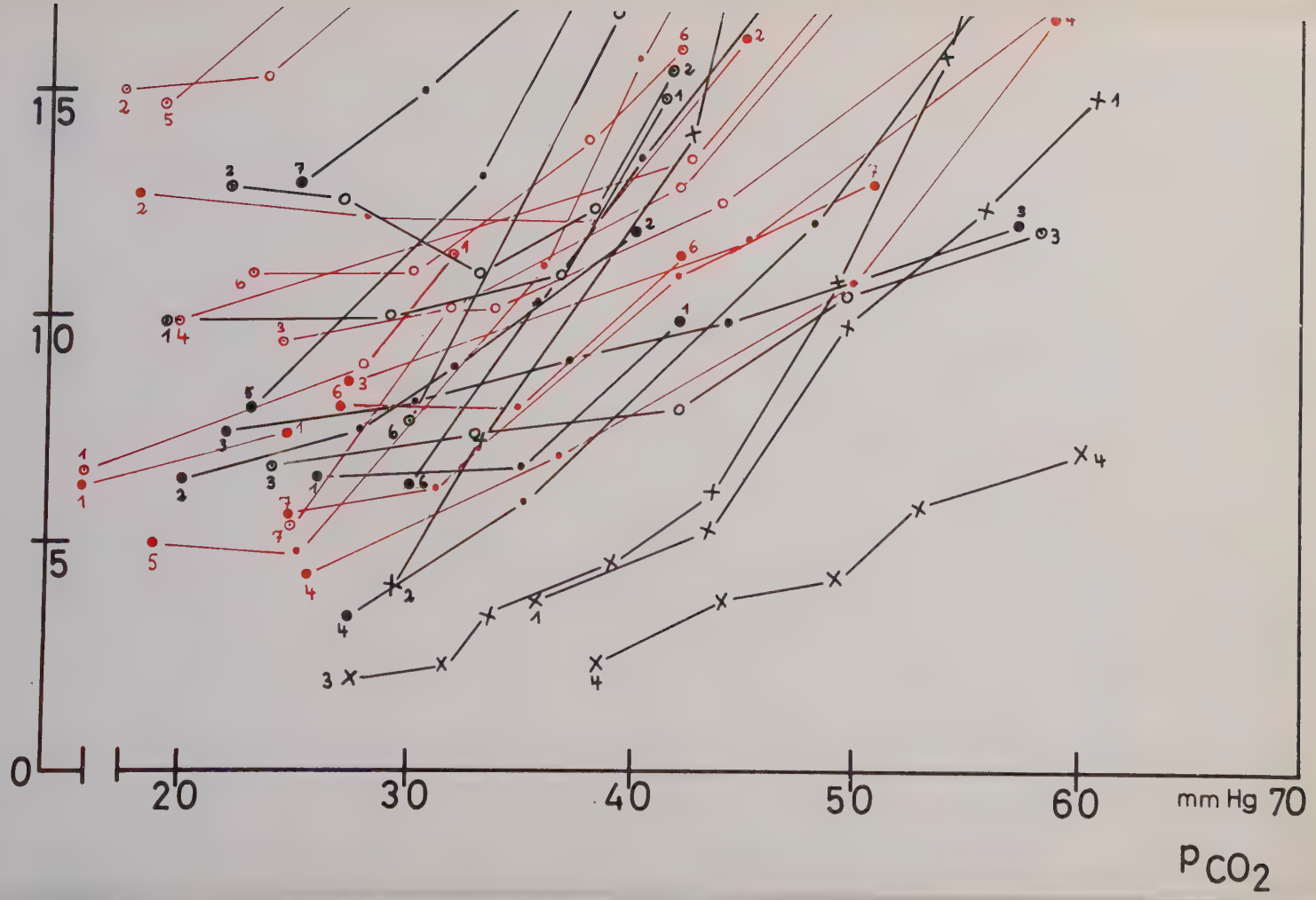
Die Oesophagusdrucke der Asthmatiker sind meist höher als die

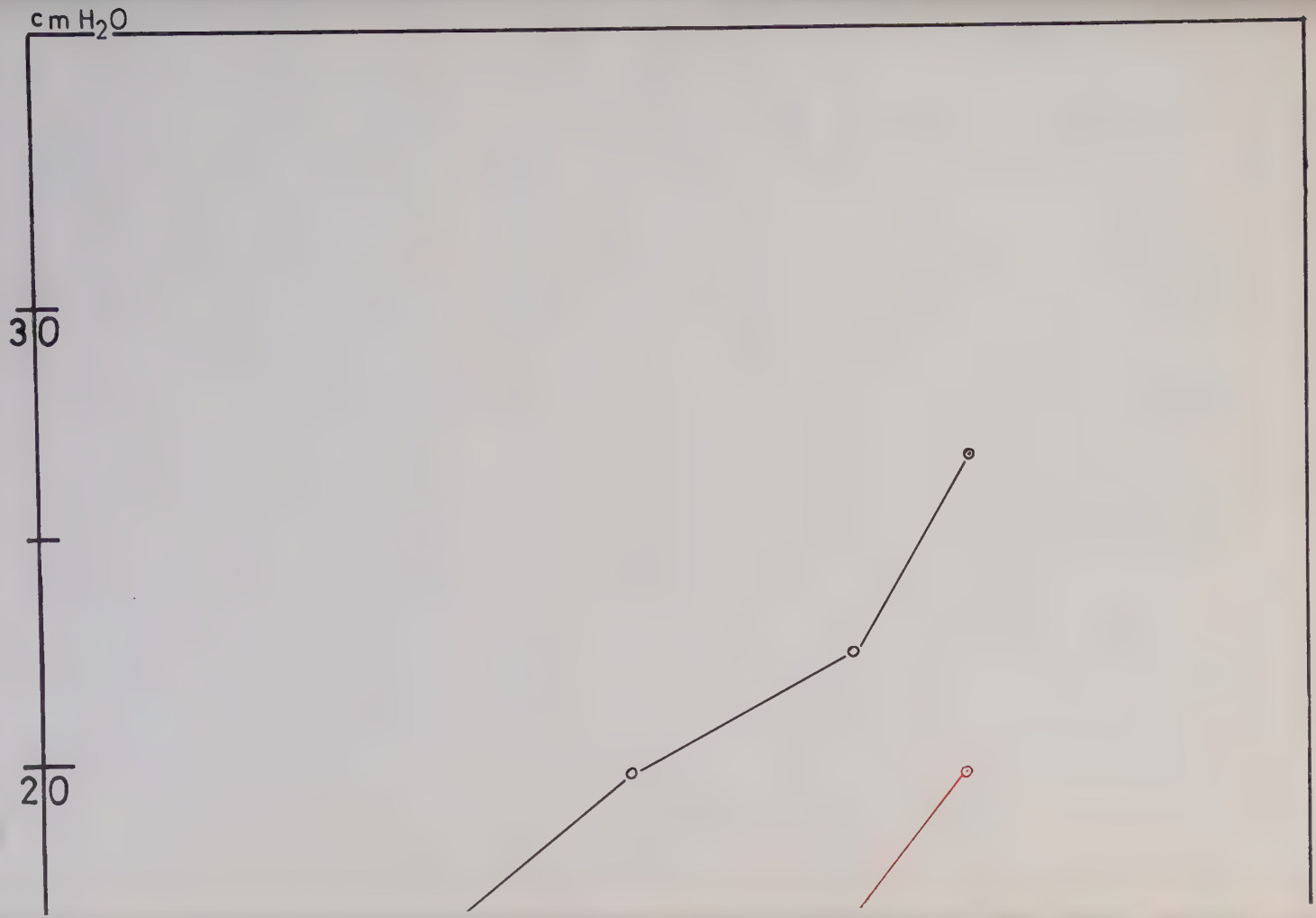
der Gesunden, besonders vor Inhalation der Broncholytica. Nachher sind die Drucke nur ausnahmsweise so hoch. Anders als bei Gesunden werden von Asthmatikern auch bei hohen Oesophagusdrucken meist nur niedrige Atemzeitvolumina erreicht. Fall 5 hat beispielsweise bei CO_2-Drucken um 55 mm Hg an beiden Untersuchungstagen vor Th bzw. Alupent^R Oesophagusdrucke um 35 cm H_2O aufgebracht, dabei aber nur Atemvolumina um 30 l/min. Letztere stiegen nach Th bzw. Alupent^R bei wesentlich niedrigeren intraoesophagealen Drucken von 24 bzw. 19 cm H_2O auf Werte um 40 l/min an. Ähnliches gilt für die Mehrzahl der übrigen Asthmatiker.

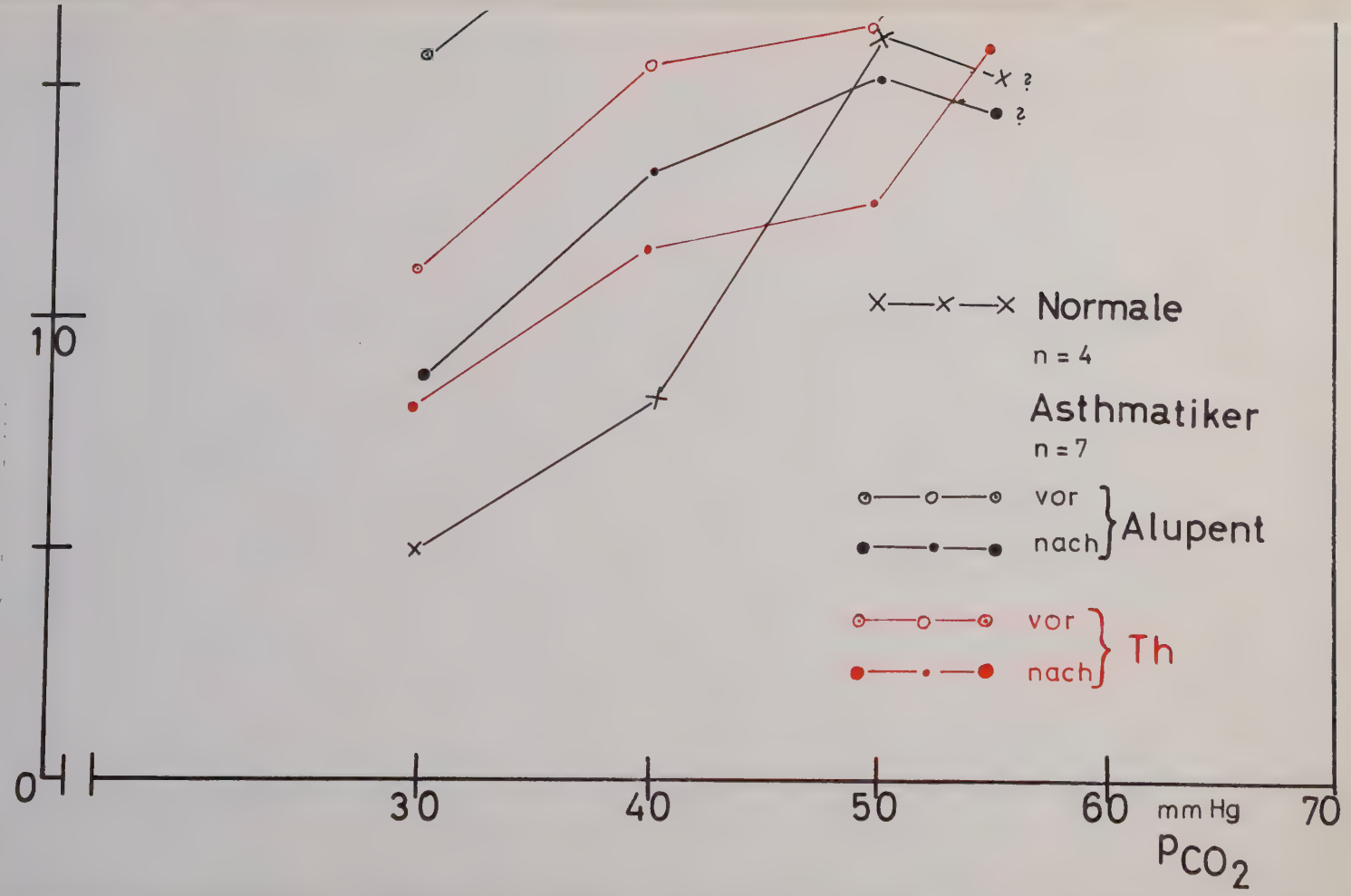
Zusammenfassend muß also festgestellt werden, daß im Gegensatz zu dem unzureichenden Ventilationszuwachs der Asthmatiker unter CO_2-Rückatmung ihre intrathorakalen inspiratorischen Drucke mindestens so hoch waren wie bei Gesunden, in nicht wenigen Fällen sogar höher, und daß nach Broncholytica die im Oesophagus gemessenen Intrathorakaldrucke im ganzen Verlauf und in den Endpunkten niedriger ausfielen trotz der nun deutlich höheren Atemzeitvolumina. Diese Zusammenhänge werden durch die Mittelwertsdiagramme in den Abb. 5 und 7 illustriert. Gemäß Abb. 7 liegen die inspiratorischen Oesophagusdrucke im Oesophagus vor Alupent^R und vor Th 1165a wesentlich höher als nachher und sind höher als die der Gesunden. Nach den beiden Broncholytica werden niedrigere Drucke gemessen, wobei aber, wie noch einmal hervorgehoben werden soll, die entsprechenden Atemvolumina höher ausgefallen sind als vorher. Die Endpunkte sind bei Gesunden und Asthmatikern nach Alupent^R wegen der kleinen Zahl der Messungen unzuverlässig. Aus dem gleichen Grunde sind Kurvensteilheit und Knickbildungen nicht sicher zu verwerten.

Abschließend seien die Bemerkungen auf die quantitativen Beziehungen zwischen Ventilation und Oesophagusdruck bei Gesunden und Asthmatikern durch eine kurvenmäßige Übersicht (Abb. 8) ergänzt. In ihr sind aus technischen Gründen nicht die Maximalwerte von zwei Gesunden berücksichtigt worden. Fast alle Asthmatiker bringen höhere inspiratorische Drucke


Poe
cm H_2O
35
30
25
20
Gesunde
n=4
Asthmatiker
vor
nach
Alupent
n=7
vor
nach
Th
n=7


15
10
5
0
20
30
40
50
60
mm Hg 70
P_{CO_2}


cm H_2O
30
20


10
0
30
40
50
60
70
mm Hg
P_{CO_2}
Normale
n = 4
Asthmatiker
n = 7
vor
nach
Alupent
vor
nach
Th

auf als die Gesunden. Bei vergleichbaren Atemminutenvolumina sind die Kurven vor Applikation der Broncholytica nach links verschoben und meist auch steiler, was besagt, daß der erforderliche Kraftaufwand für ein bestimmtes Ventilationsvolumen vor dem Broncholyticum höher war. Eindeutige Unterschiede zwischen der Wirkung von Th 1165a und Alupent^{R} sind aus dem Diagramm nicht ersichtlich.

D BESPRECHUNG

Mit den vorliegenden Untersuchungen sollte die Wirksamkeit eines neuen, aus dem Orciprenalin (Alupent^{R}) entwickelten Sympathikomimetikums auf die Atmung analysiert werden. Dabei interessierte zunächst, ob der broncholytische Effekt von Th 1165a besser ist als der von Alupent^{R} oder ob die therapeutische Breite infolge verringerter Herz-Kreislaufwirkungen größer ist. Zur Beurteilung des Wirkungsspektrums interessierte ferner außer dem peripheren Atmungsapparat auch das Atemzentrum, welches nach früheren Arbeiten durch Adrenalin und weniger auch durch Verbindungen wie Isoproterenol (Aludrin^{R}) und Orciprenalin (Alupent^{R}) stimuliert wird, allerdings vergleichsweise viel geringer als durch Theophyllinkörper oder Analeptica wie Micoren^{R} (4, 5, 49, 52).

Arzneimittelprüfungen am Menschen werden durch Tierversuche nicht überflüssig, jedoch müssen sie unter allen Kautelen mit minimaler Belästigung von Kranken durchgeführt werden. In aller Regel wird man in der Klinik zu den Untersuchungen Patienten heranziehen, bei denen die zu prüfende Substanz nach den vorhergehenden pharmakologischen Resultaten eine Verbesserung der noch unbefriedigenden therapeutischen Situation erwarten läßt.

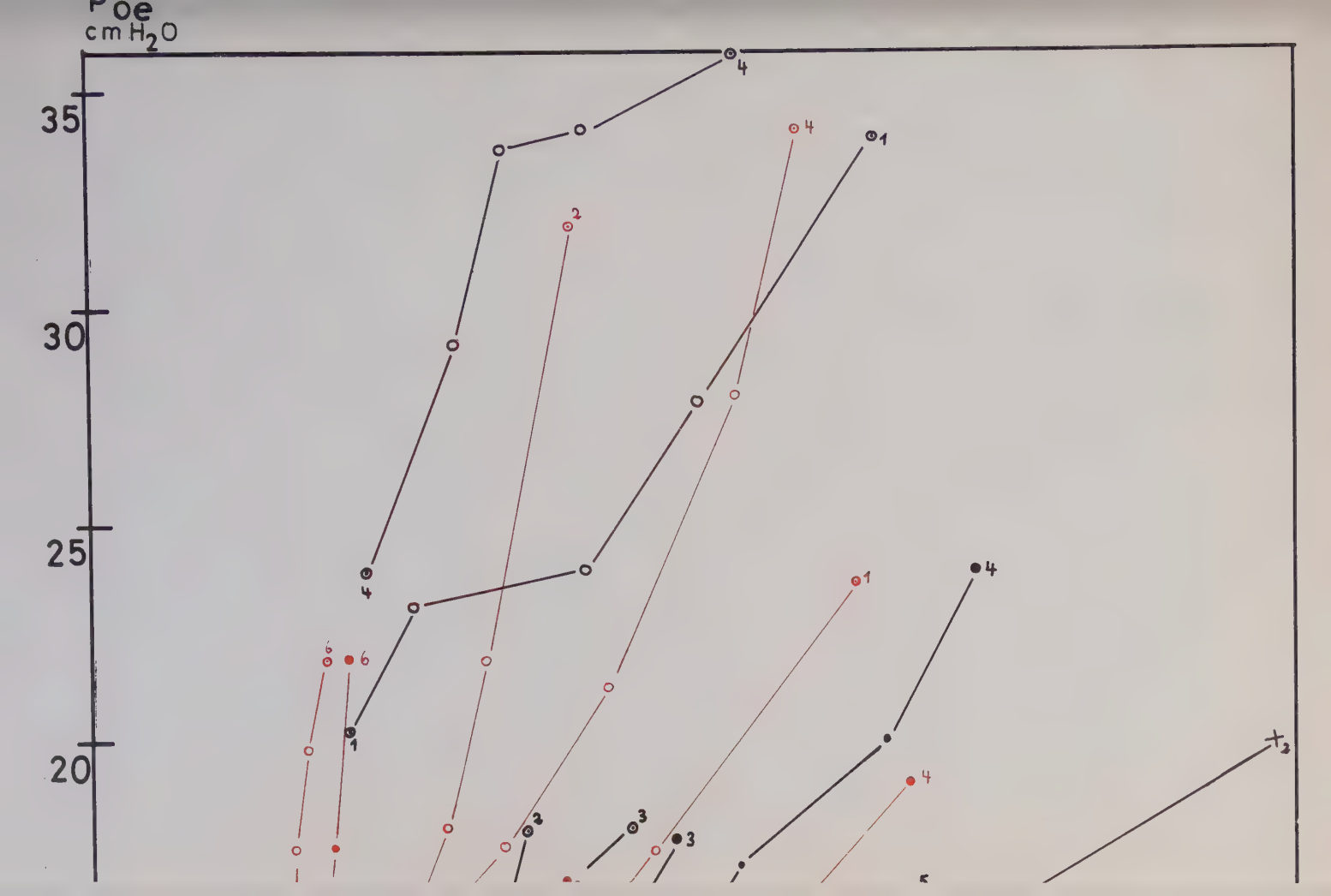
Bei der Prüfung eines neuen Broncholyticums scheint die Situation verhältnismäßig einfach zu sein, wenn man Wirkungsintensität und Wirkungsdauer sowie Nebenwirkungen im Vergleich zu den Broncholytica prüft, mit denen man bisher die besten

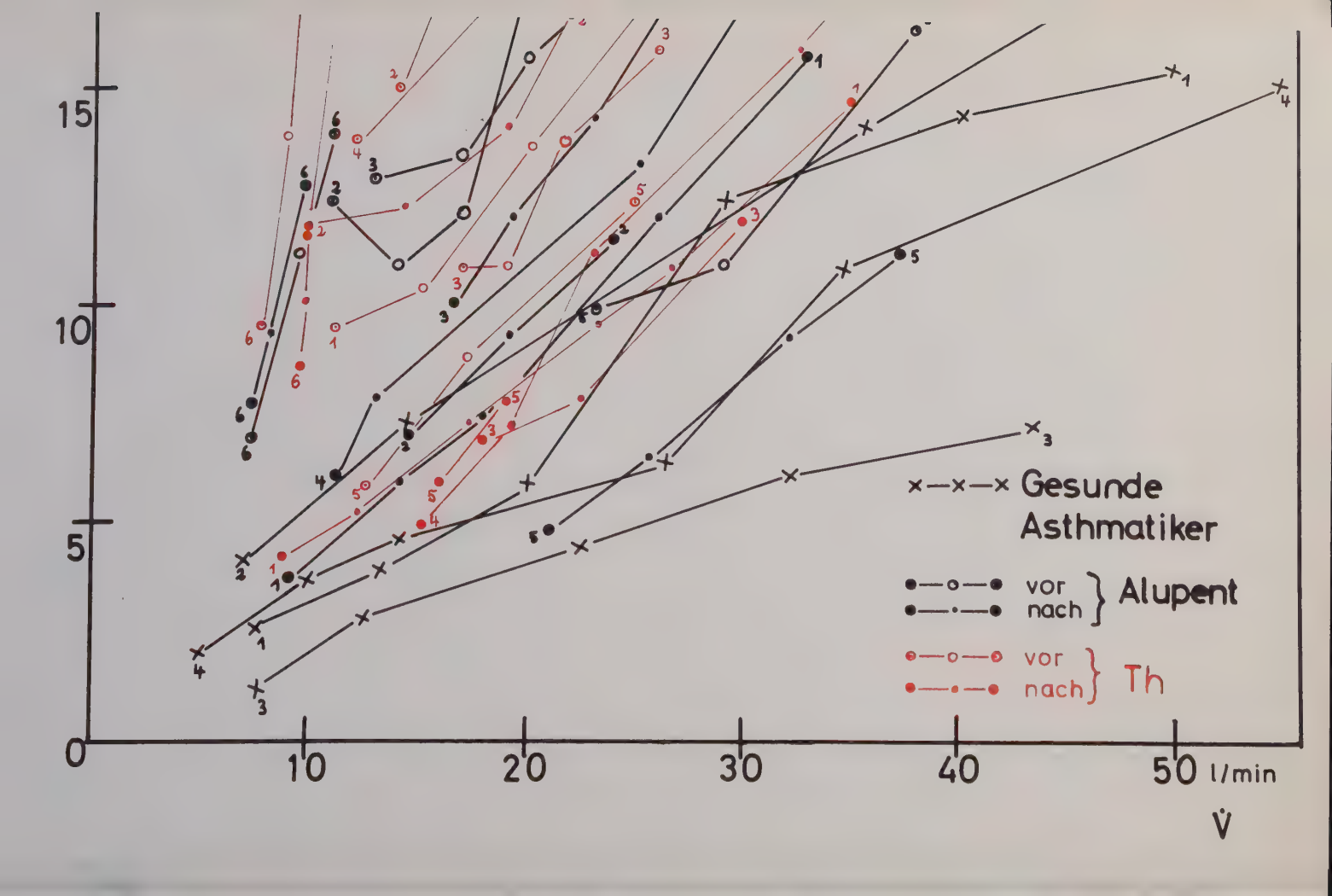
Erfahrungen gemacht hat. Nun sind die Anfälle beim Asthmatiker nicht nur in ihrer Stärke, sondern auch hinsichtlich der auslösenden Mechanismen variabel. Pathogenetisch überlagern sich dem Spasmus der Bronchiolen eine Anzahl von schwer überschaubaren Faktoren wie Schleimhautschwellung, Dyskrinie, Bronchialinfekte sowie Umbauvorgänge im Lungengerüst und in den Alveolen, letzteres besonders bei älteren Asthmatikern. Bei jüngeren Kranken mit allergischem Anfalls-Asthma sind Bronchospasmus und Funktionseinschränkung oft so wechselhaft, daß die statistische Auswertung von Ergebnissen, die an verschiedenen Tagen gewonnen werden, wegen der unterschiedlichen Ausgangssituation sehr erschwert ist. Versucht man eine Auslese zu vermeiden und nimmt alle Kranken in das Untersuchungskollektiv auf, bei denen die klinische Diagnose Asthma bronchiale lautet, ergibt sich erfahrungsgemäß eine beträchtliche Inhomogenität mit großer Streubreite um die Mittelwerte.

Aus diesen Gründen ist es verständlich, daß manche Untersucher für die Prüfung von Broncholytica als Methoden den experimentellen Azethylcholin-Bronchospasmus oder Histamin-Provokation empfehlen. Es sei dahin gestellt, ob solche Teste Schwerkranken mit stärker eingeschränkter Lungenfunktion zumutbar sind. Ohne diese Hilfsmittel wird man, nicht zuletzt auch wegen der verhältnismäßig großen Streubreite aller Methoden zur Lungenfunktionsdiagnostik, nicht umhin können, möglichst viele Aspekte der Atmung zu überprüfen. Gleichzeitig stehen die Ergebnisse über die pharmakologisch-klinische Fragestellung hinaus auch für das Studium pathophysiologischer Zusammenhänge, im vorliegenden Fall zwischen peripherem Atmungsapparat und Atemzentrum, zur Verfügung.

1. Kreislaufwirkungen von Th 1165a

Die Frage nach den Herz-Kreislaufwirkungen wurde nicht systematisch, sondern vergleichsweise auf die Nebenwirkungen von Alupent^{R} geprüft. Wie aus den Ergebnissen (Tabelle 1a-c, Diagramm Abb. 1) ersichtlich ist, bestehen zwischen Th 1165a


Poe
cm H2O
35
30
25
20


15
10
5
0
10
20
30
40
50
l/min
V̇
Gesunde
Asthmatiker
vor
nach
Alupent
vor
nach
Th

und Alupent^{R} nach Inhalation keine wesentlichen Unterschiede. Subjektiv hat die gewählte Dosis keine nennenswerten Störungen verursacht. Objektiv ist die Reaktion von Blutdruck und Herzfrequenz auf beide Substanzen vergleichbar, unter Th 1165a in der Asthmatiker-Gruppe wahrscheinlich etwas geringer. Weitere Fragen, wie die nach einer positiven Herzwirkung, sollen hier nicht diskutiert werden, weil die Methodik der unblutigen Blutdruckmessung zu problematisch ist, um aus ihr und der Herzfrequenz ein sicheres Urteil über die Herz-Kreislaufbeeinflussung abgeben zu können. Es ist noch zu ergänzen, daß Extrasystolie und sonstige Rhythmusstörungen bei kontinuierlicher EKG-Registrierung über die gesamte Versuchsdauer nicht beobachtet wurden, auch keine anderen EKG-Veränderungen. Im Rahmen umfassender Untersuchungen von Herz und Kreislauf müßte auch noch die Wirkung der oralen und parenteralen Applikation geprüft werden.

2. Spirographie und Atemmechanik

Für die Einführung von Alupent^{R} in die Asthma-Therapie waren die eingangs erwähnten Vorzüge gegenüber dem bis dahin wirkungsvollsten Broncholyticum Isoproterenol (Aludrin^{R}) maßgebend. Wie bereits erwähnt wurde, stößt die statistische Sicherung in einem unausgelesenen Krankengut wie dem unserigen häufig auf Schwierigkeiten. So konnten HAMM und FABEL (19) mit der gleichen Untersuchungsmethodik die broncholytische Wirkung von Alupent^{R} nicht sichern, wenn sie lediglich die spirographisch gemessenen Ventilationsgrößen-Vitalkapazität, exspiratorische Sekundenkapazität und Atemgrenzwert - zugrunde legten. Die atemmechanische Untersuchungsmethodik war eindeutig überlegen. Sie ergab eine signifikante Besserung der dynamischen Compliance und der inspiratorischen Atemarbeit. Eine Diskussion der Vorzüge und Nachteile einfacher ventilatorischer Untersuchungen durch Pneumometrie, Spirographie, Pneumotachographie und verschiedene atemmechanische Untersuchungsverfahren erübrigt sich hier (17, 18, 21).

Aus den Tabellen 2 und 3 ergibt sich, daß 25 Atemzüge eines 1%-igen Th-Aerosols in ihrer Wirkung weitgehend 15 Atemzügen

eines 5%-igen Alupent-Aerosols entsprechen. Wie zu erwarten, wurde die Vitalkapazität durch beide Substanzen nur wenig gebessert. Der günstige Effekt zeigte sich an den dynamischen spirographischen Größen und noch eindeutiger an den atemmechanischen Mittelwerten. Die dynamische Compliance besserte sich maximal um rund 70 %, die inspiratorische Atemarbeit nach beiden Substanzen durchschnittlich um gut 40 %.

Die maximale Wirksamkeit von Th 1165a wurde erst 5 Minuten nach der Inhalation, die von Alupent^{R} sofort nach der Inhalation erreicht. Hinsichtlich der Wirkungsdauer ergaben sich bis zu 15 Minuten nach Inhalation keine verwertbaren Unterschiede. Nach einer überschlägigen Berechnung sollte Th 1165a eine ungefähr 3-fach höhere Wirkung als Alupent^{R} haben. Ob diese Schätzung korrekt ist, müßte mit einer 5%-igen Lösung von Th 1165a kontrolliert werden, wovon 5 Atemzüge dann 15 Atemzügen Alupent^{R} wirkungsgleich sein müßten. Außerdem sollte noch geprüft werden, ob man nicht schon mit einer niedrigeren Dosis einen gleich guten Effekt bekommt. Der Ersatz von Alupent^{R} durch Th 1165a dürfte sich freilich nur lohnen, wenn sich beim Vergleich mit höheren Dosen bestätigen sollte, daß Th 1165a weniger Nebenwirkungen auf den Kreislauf hat. Die vorliegenden Vergleichswerte in der Asthmatikergruppe lassen das vermuten, jedoch könnten die Kreislaufuntersuchungen durch die umfangreiche Methodik zur Beurteilung der Lungenfunktion verfälscht worden sein.

Aus den gleichen Gründen ist auch die statistisch gesicherte Differenz zwischen den Mittelwerten des Atemminutenvolumens nur als Anregung für weitere Untersuchungen zu werten. Immerhin ist es auffallend, daß die Atemminutenvolumina sofort, 5, 10 und 15 Minuten nach Alupent^{R}-Inhalation ausnahmslos etwas niedriger ausgefallen sind als die Ausgangswerte, während nach Th 1165a in dem gleichen Zeitraum jeweils höhere Werte bis + 11 % gemessen worden sind. Wenn auch der errechnete arterielle CO_2-Druck in beiden Gruppen gegen Ende der Untersuchung jeweils um 6 % abgefallen ist, könnte immerhin noch durch Th 1165a eine leichte Stimulierung des Atemzentrums

verursacht worden sein, weil die ventilatorische Funktion bei den meisten Asthmatikern stärker eingeschränkt war und deshalb eine mäßige Hyperventilation im physiologischen Totraum verloren gegangen sein könnte. Zur Abklärung dieser und anderer Fragen wurden Erregbarkeitsprüfungen des Atemzentrums mittels CO_2-Atmung durchgeführt.

3. Untersuchungen zur Atmungsregulation

a) Theorie:

Gesunde reagieren auf die Inhalation CO_2-haltiger Gasgemische mit einer proportionalen Steigerung der alveolaren Ventilation, wie HALDANE und PRIESTLEY schon 1905 beschrieben haben (16). Ihre vereinfachte Hypothese über die Bedeutung von CO_2 für die Atmungsregulation lautet, daß ansteigender CO_2-Druck im Atemzentrum eine Ventilationssteigerung verursacht, welche ihrerseits trotz wechselnder metabolischer CO_2-Produktion den alveolaren CO_2-Druck ziemlich konstant nahe 40 mm Hg hält. Später haben sich die Auffassungen über die Spezifität der Kohlensäure als Reiz für das Atemzentrum wiederholt geändert, (3, 7, 8, 14, 22, 23, 24, 26, 30, 32) besonders im Hinblick auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration, ferner die Rolle des Sauerstoff-Druckes im Blut. Nun verursacht CO_2-Inhalation sowohl einen Anstieg des CO_2-Druckes als auch der H^+-Konzentration im Blut und im Liquor (3, 7, 32). Die Kontroverse um die Spezifität dieser beiden Reize ist weniger durch die akuten Versuche und die Methodik der p CO_2/Ventilations-Relation unterhalten worden, als vielmehr durch die unübersichtlichen Verhältnisse bei primären metabolischen Azidosen oder chronischen respiratorischen Azidosen mit Kompensationsmechanismen in Form metabolischer Alkalosen. Es ist eine seit REINHARDT (44) bekannte und häufig bestätigte Tatsache, daß Kranke mit obstruktiven Ventilationsstörungen durch Emphysem oder Asthma auf CO_2-Reize mit einer geringeren Zunahme der Ventilation reagieren als Gesunde. Daraus ist lange Zeit auf eine verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums der Emphysematiker geschlossen worden, und zwar auch dann, wenn die CO_2-Drucke

im arteriellen Blut noch völlig normal waren, also narkotische Effekte von CO_2 oder eine Gewöhnung an chronisch erhöhte CO_2-Drucke als Erklärung ausschieden. Die Atmungsregulation ist vor allem bei krankhaften Zuständen ein außerordentlich komplexer Vorgang, wie sich besonders auf einem Symposion 1964 gezeigt hat (3). Dabei sind auf diesem Symposion mechanische Einflüsse wie unzureichende Reizbeantwortung bei intaktem Atemzentrum und verminderter Ventilationskapazität weitgehend ausgeklammert worden.

Die bei Gesunden übliche Atmungs-Reaktion auf den CO_2-Reiz muß anders ausfallen, wenn sich die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber dem CO_2-Reiz ändert und von ihm weniger oder schwächere Impulse an die Atmungsmuskulatur gegeben werden. Für die quantitative Erfassung dieses als Regelkreis aufzufassenden Vorganges hat man beim Menschen lange Zeit zwei Parameter korreliert, auf der afferenten Seite den arteriellen oder alveolaren CO_2-Druck, am Ende der efferenten Seite die Ventilation und ihren Effekt auf die arteriellen Blutgase. Dieses Vorgehen ist höchstens unter physiologischen Verhältnissen korrekt, denn auf jedem Schenkel sind zahlreiche Störfaktoren denkbar. Auf der efferenten Seite kann ein verminderter Ventilationszuwachs bei erhöhtem CO_2-Reiz durch eine Insuffizienz der Atmungsmuskulatur ebenso vorgetäuscht werden wie durch eine Erhöhung der Atemwiderstände. Leider ist die an Tieren mögliche Messung der efferenten Impulse an den Phrenicusnerven oder der Aktionsströme der Atmungsmuskulatur in der Klinik nicht praktikabel. Hier bietet sich außer der bisher üblichen Ventilationsmessung nur die simultane Registrierung der dafür erforderlichen Kraft als Ergänzung oder Ersatz an. Das Produkt von Kraft und Ventilationsvolumen ist die Atemarbeit, die verhältnismäßig einfach, wenn auch nicht in jeder Hinsicht befriedigend genau errechnet werden kann (11, 17, 18, 21).

b) Atemarbeit und Atemökonomie:

Ein grundsätzlicher Einwand gegen die in der Klinik üblichen Methoden ist, daß mit ihnen lediglich die an den Lungen gegen elastische und viscöse Widerstände geleistete Arbeit gemessen

wird, also nicht die Summe der vom Atemzentrum ausgesandten und in physikalische Arbeit umgesetzten Impulse. Man muß somit eine normale Thoraxmechanik und eine regelrechte Übertragung der nervalen Impulse unterstellen.

Um Schwierigkeiten zu vermeiden, haben sich viele Autoren mit dem Energieverbrauch der Atmung befaßt und nach Korrelationen zur Ventilation gesucht. Nach einer Übersicht von MILLAHN und ECKERMANN (36) beträgt der Energiebedarf der ruhigen Atmung nur ungefähr 0,5 ml O_2/l Atemminutenvolumen. Bei größeren Ventilationsvolumina etwa ab 50 l/min steigt der Sauerstoffverbrauch exponentiell. Bei sehr hohen Atemminutenvolumina werden die Verhältnisse durch turbulente Strömung in den Atemwegen unübersichtlich. In Höhe des Atemgrenzwertes wird der gesamte aufgenommene Sauerstoff von 4 bis 5 l/min von der Atmungsmuskulatur beansprucht (45). OTIS, FENN und RAHN (40) haben die kritische Grenze, von der ab die zusätzlich gewonnene Sauerstoffmenge von der Atmung selbst verbraucht wird, bei Gesunden auf Atemminutenvolumina von ungefähr 140 l/min angesetzt.

Von Emphysematikern wird diese kritische Grenze je nach Schweregrad unter Umständen schon bei einer Ventilation von 20 l/min erreicht (13). MILLAHN und ECKERMANN (36) fanden bei Männern mit einer Ventilation von 115 l/min im Mittel einen Sauerstoffverbrauch von 1 l, bei 130 l/min waren es fast 2 l, bei 140 l/min 3 l und bei 155 l/min wurde die maximale O_2-Aufnahme verbraucht. Das entspricht den Angaben von NIELSEN (39), der Sauerstoffmehrverbrauch der Atmung sei bei Ventilationen bis 90 l/min gering, und erreiche erst bei 90 l/min ungefähr 10 %. Zwischen Atemminutenvolumina von 100 und 125 l/min stehe dem Organismus die größte Sauerstoffmenge für äußere Arbeit zur Verfügung, obwohl der Anteil für die Atmung auf 15 bis 30 % ansteige; bei 140 l/min seie es bereits mehr als 50 % und darüber werde die Atmung rasch zum Selbstzweck.

Aus diesen Zahlen ist zu entnehmen, daß der Sauerstoffverbrauch unter Bedingungen, wie sie bei Aufstellung von CO_2-

Erregbarkeitskurven vorliegen, meist gering und die Messung daher ungenau ist. Der Atemgrenzwert wird von den Untersuchten bis zum Abbruch der CO_2-Rückatmung fast nie erreicht, wobei diese Tatsache vielfach im Zusammenhang mit der bei Stenoseversuchen verminderten Steilheit der CO_2-Erregbarkeitskurven diskutiert worden ist (2, 10, 15, 25, 27, 28, 36, 43, 46).

Selbst wenn der Sauerstoffverbrauch der Atmungsmuskulatur eine bequem zu handhabende Größe wäre, also keine exponentielle, sondern lineare Korrelation zwischen Ventilation und Sauerstoffverbrauch bestünde, bliebe für die Auswertung inhomogener Kollektive noch die Schwierigkeit des sich mit der Ventilation ändernden Wirkungsgrades der Atmungsmuskulatur. In der Literatur schwanken die Zahlen zwischen 1 % und 10 %. Bei Emphysematikern, Fettsüchtigen und künstlicher Behinderung der Atmung sind niedrigere Wirkungsgrade bis unter 1 % gemessen worden (2, 10, 13, 36). Andererseits wird behauptet, der Wirkungsgrad der Atmungsmuskulatur sei so hoch wie der der quergestreiften Muskulatur oder des linken Ventrikels. Danach erreicht der Wirkungsgrad bei 50 l/min sein Optimum, um dann stetig abzusinken (36). Bei kleineren Atemminutenvolumina wird er zunehmend geringer, da hier die Leerbewegung stärker ins Gewicht fällt als bei hohen.

Es ist aber auch denkbar, daß ein Mehr an Atemarbeit im Bereich niedriger Ventilationsvolumina nur einen so geringen Mehrverbrauch an Sauerstoff verursacht, daß er methodisch nur schwer meßbar ist, rechnerisch also ein scheinbar hoher Wirkungsgrad resultiert (46). Andererseits wird im Fall unendlich großer Widerstände keine Atemarbeit im physikalischen Sinne geleistet und der Wirkungsgrad auch bei größtem Kraftaufwand und Sauerstoffverbrauch scheinbar auf Null abfallen.

Solche extremen Situationen und die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen allgemein haben vermutlich dazu geführt, daß die Angaben in der Literatur über den Sauerstoffverbrauch der Atmung bei Ventilationsstörungen durch künstliche Atmungsbehinderung mittels vorgeschalteter Stenosen oder Totraum-

vergrößerung nicht einheitlich sind. Prinzipiell muß jede Behinderung der Atmung bei gleichbleibender Ventilation einen größeren Sauerstoffverbrauch verursachen. Kommt es nicht dazu, muß die Ventilation abnehmen. Darüber ist in der Literatur häufig berichtet worden, und zwar unter Hinweis auf eine Umstellung der Atmung in Form von Frequenzabnahme und Vertiefung, wodurch bei erträglichen Atemstenosen die alveolare Ventilation verbessert und ein Anstieg des CO_2-Druckes vermieden wird (15, 25, 27, 28, 34, 36). Kranke mit Emphysem oder Asthma bronchiale haben diese Regulationsmechanismen natürlich nur beschränkt zur Verfügung. Bei ihnen wird schließlich eine alveolare Hypoventilation hingenommen, um den Sauerstoffverbrauch der Atmung einzuschränken, damit noch Sauerstoff für die äußere Arbeit frei bleibt. Man kann darüber spekulieren, ob nicht bei Kranken mit Anstieg des Kohlensäuredruckes infolge alveolarer Hypoventilation der Energieverbrauch der Atmung zum atmungsregulierenden Faktor wird und das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffverbrauch die Dyspnoe verursacht. Mit Sicherheit ist es nicht die einzige Ursache der Dyspnoe, wie sie beispielsweise von Vegetativen mit nervösem Atmungssyndrom geklagt wird. Hier sind es neben Verschiebungen im Mineralhaushalt vermutlich die vergrößerten intrathorakalen Druckschwankungen und, zusammen mit der gesteigerten Ventilation, die Erhöhung der Atemarbeit (Übersicht bei 46).

c) Intrathorakaldruck:

In der vorliegenden Arbeit wurde bewußt und anders als in den meisten Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung und Untersuchungsmethodik als Parameter der CO_2-Erregbarkeitsprüfung nicht die Atemarbeit, sondern der im Oesophagus gemessene Intrapleuraldruck gewählt. Die meisten Apparaturen zur simultanen Registrierung der beiden Komponenten der Atemarbeit, nämlich von Ventilationsvolumen und Druck, haben eine ungenügende Frequenzcharakteristik für höhere Atemfrequenzen und Strömungsgeschwindigkeiten der Atemluft. Die eigene Versuchsanordnung reicht im Bereich ruhiger Atmung aus (17). Durch Anschluß des Oesophaguskatheters mit Luftübertragung

wird das Druckregistriersystem mit einem Dämpfungsgrad von 0,8 und einer ungedämpften natürlichen Frequenz von rund 30 Hz überdämpft, dadurch die Anstiegszeit auf 0,04 sec verlängert. Für forcierte Atmung ist eine Anstiegszeit von ungefähr 0,01 sec richtig. Je nach Frequenzgehalt der Druckwellen kommt es somit zu einer zunehmenden Phasenverschiebung gegen die Volumen-Komponente. Ähnliche Einwände gelten natürlich auch für die Registrierung des Volumens, wenn es spirometrisch gemessen und durch eine Signalschaltung auf die Volumen-Druck-Apparatur übertragen wird. Aber selbst bei Verwendung einer leistungsfähigeren Apparatur, z.B. eines Pneumotachographen mit verzerrungsfreiem Volumenintegrator, gibt es bei Emphysematikern und Asthmatikern noch Schwierigkeiten.

Da die intrabronchialen Reibungswiderstände mit der 4. Potenz des Radius der Luftwege ansteigen oder abfallen, wird mit zunehmender Atemfrequenz und Strömungsgeschwindigkeit bei ungleich weiten Zuleitungswegen die funktionelle Inhomogenität der Emphysemlunge vergrößert. Bei ungleichen Zeitkonstanten, unter denen innerhalb der Lunge das Produkt aus Strömungswiderstand und Dehnbarkeit zu verstehen ist, werden Alveolarbezirke hinter niedrigen Strömungswiderständen je nach Atemfrequenz besser belüftet als solche mit hohen Zeitkonstanten. Im ungünstigsten Fall können bei schneller Atmung manche Alveolarbezirke von der Belüftung ausgeschlossen werden, so daß die Lunge in funktioneller Hinsicht kleiner wird und die dynamische Compliance abfällt. Mit der für die vorliegenden Untersuchungen benutzten Apparatur tritt eine Verzerrung bei obstruktiven Ventilationsstörungen schon im Frequenzbereich um 30/min ein (17, 18).

Ähnliche Schwierigkeiten sind zu vermuten, wenn berichtet wird, daß unter experimentellen Atemstenosen die Atemarbeit um ein Vielfaches angestiegen sei, der korrekt gemessene Sauerstoffverbrauch sich nicht signifikant geändert habe (46).

MARSHALL und Mitarb. (34) haben für die unbehinderte Atmung eines Lungengesunden bei einem Atemgrenzwert von 129 l/min eine Atemarbeit von 45 kg m/min gemessen. Unter einem mäßigen

inspiratorischen Widerstand fielen der Atemgrenzwert auf 55 l/min und die Atemarbeit auf 27 kg m/min ab, unter einer schweren Stenose betrugen die entsprechenden Werte nur noch 23 l/min bzw. 8 kg m/min. Dagegen stieg unter diesen Verhältnissen der maximale Kraftaufwand bei Stenoseatmung bis auf 56 cm H_2O an. Wahrscheinlich ist die Dyspnoeschwelle genauer durch Messung der respiratorischen Druckvariationen im Pleuraraum oder Oesophagus zu erfassen als durch die Atemarbeit. Die kritische Grenze dürfte bei intrathorakalen Drucken von 40 bis 50 cm H_2O liegen (46).

Wie ein Blick auf die Abb. 6 und 8 lehrt, waren intrathorakale Drucke um 30 cm H_2O und Atemminutenvolumina im Bereich von 40 bis 50 l unter CO_2-Rückatmung keine Ausnahme. Deshalb wurde auf die methodisch unsichere Messung der Atemarbeit verzichtet und dafür der als isolierte Größe zuverlässigere intrathorakale Druckverlauf mit dem CO_2-Druck oder dem Atemminutenvolumen korreliert.

d) Ergebnisse mit Th 1165a und Alupent^R:

Die Untersuchungen haben bestätigt, daß die Atemminutenvolumina bzw. die Ventilationszunahme unter ansteigenden CO_2-Drucken kein geeignetes Maß für die Erregbarkeit des Atemzentrums sind. Aus den Summationskurven (Abb. 5) ist zu ersehen, daß die Kurven bei Lungengesunden steiler verlaufen und zwischen 40 bis 45 mm p CO_2 die Kurven der Asthmatiker überkreuzen. Letztere zeigen geringere Neigungswinkel und nach Th bzw. Alupent^R eine Parallelverschiebung nach links. Letztere ist auch früher nicht auf eine Änderung der Erregbarkeit des Atemzentrums, sondern auf additive Atemantriebe bezogen worden (22, 25, 41). Bei den häufig als Modellfall für Emphysem und Asthma benutzten experimentellen Atemstenosen ist wegen der Parallelverschiebung und einer vielfach beobachteten Abknickung oder Krümmung im oberen Bereich der Erregungskurve auf mechanische Faktoren wie die im Atmungssystem bestehenden Atemwiderstände, auf Ermüdungserscheinungen sowie die individuelle Empfindlichkeit der Versuchspersonen hingewiesen worden (25).

Eine weitere Diskussion dieser Phänomene erübrigt sich, denn nach Abb. 7 ist der Kraftaufwand der Asthmatiker bei CO_2-Rückatmung vor Inhalation der Broncholytica größer als der von Gesunden. Nach Broncholyse fallen die Intrathorakaldrucke beträchtlich ab, bleiben aber immer noch höher als bei Gesunden, abgesehen von dem p CO_2-Bereich von 50 mm Hg, in dem die Gesunden jedoch einen ungleich höheren Ventilationszuwachs hatten. Was den Vergleich von Th 1165a und Alupent^R angeht, ergeben sich keine eindeutigen Differenzen aus den beiden Diagrammen(Abb. 5 und 7).

Besonders instruktiv ist für die Diskussion dieser Fragen die Abb. 8, in der Oesophagusdrucke und Atemminutenvolumina korreliert sind. Die Situation der Gesunden ist unter CO_2-Erregbarkeitsprüfung ungleich günstiger als die der Asthmatiker. Der Druckzuwachs im Oesophagus war bei den 4 Gesunden für vergleichbare Atemminutenvolumina viel geringer als bei den Asthmatikern, wobei sich ihre Kurven nach Applikation von Th 1165a bzw. Alupent^R mit wenigen Ausnahmen deutlich besserten und mehr oder weniger zum Kurvenbereich der Gesunden hin verlagerten.

Mit diesen Ergebnissen werden frühere Untersuchungen, in denen der Ventilationszuwachs mit dem Anstieg des CO_2-Druckes korreliert und daraus auf die Erregbarkeit des Atemzentrums geschlossen wurde, widerlegt, soweit es sich nicht um Lungengesunde gehandelt hat. Auch die Arbeiten mit Messung der Atemarbeit und Rückschlüssen auf die Atemregulation dürften aus den besprochenen Gründen quantitativ nicht ganz korrekt sein. Immerhin sind dadurch atemmechanische Aspekte in die Regulationsprüfung der Atmung eingeführt worden. Sie machen nach JÄGER (22) eine Revision der bisherigen Untersuchung sogenannter Atem-Analeptica erforderlich. Ehe man einer Substanz eine stimulierende Wirkung auf das Atemzentrum zuspricht, muß ausgeschlossen sein, daß der scheinbar zentral ausgelöste Ventilationszuwachs nicht auf einem Abfall der Atemarbeit infolge Bronchospasmolyse oder vielleicht auf einer Blutverschiebung im Lungenkreislauf beruht. Soweit sich die atemanaleptische Wirksamkeit von Sympathikomimetika wie

Adrenalin oder Isoproterenol, von Aminophyllin oder die depressive Wirkung von Azethylcholin und Opiaten lediglich auf die Ventilationsmessung unter ansteigenden CO_2-Drucken stützt, erscheint eine Überprüfung mit verbesserter Methodik ratsam.

Aus den vorliegenden Untersuchungen von Alupent^R und Th 1165a läßt sich mit Sicherheit ableiten, daß die Ventilationssteigerung unter CO_2-Rückatmung überwiegend indirekt über den Abfall der Atemarbeit zustande gekommen ist. Die Frage, ob nicht zusätzlich doch eine Funktionsänderung des Atemzentrums eingetreten ist, kann natürlich nicht absolut verneint werden. Es ist immerhin denkbar, daß unter der vorliegenden Untersuchungsanordnung weitere Atemantriebe wirksam geworden sind, z.B. durch Änderung des Sauerstoffdruckes, Verschiebung des p H-Verhältnisses zwischen Blut und Liquor, propriozeptive Reflexe vom Thorax und der Atmungsmuskulatur, schließlich allgemeine psycho-vegetative Einflüsse während der Untersuchung. Letztere dürften besonders im unteren Teil der Kurven, d.h. im Bereich der physiologischen CO_2-Drucke, die Steilheit der Kurven beeinflussen.

Der "Schwellenwert", d.h. der absolute Wert von p CO_2, welcher einen gerade noch meßbaren Erfolg auslöst, ist umstritten. Als Ausgangspunkt für die Erregbarkeitskurven wird ein theoretischer CO_2-Druck unterstellt, der die Ventilation noch nicht stimuliert, obwohl bekanntlich schon die Einatmung sehr niedriger CO_2-Konzentrationen zu einer Hyperventilation führt trotz unbedeutender Änderung im alveolaren p CO_2 (9). Da die Inspirationsluft normalerweise CO_2-frei ist, erscheint die Kritik an der Methode der CO_2-Erregbarkeitsprüfung als einer unphysiologischen Methode, die nur Analogie-Schlüsse zuläßt, berechtigt, zumal andere Einflüsse wie Hyperoxie oder Hypoxie, Arbeit, Schlaf und eine Reihe von Medikamenten sowohl den Schwellenwert der Erregbarkeit als auch die CO_2-Empfindlichkeit beeinflussen können (3, 7, 14, 41).

e) CO_2-Rückatmungs- und steady state-Methode:

Die Ergebnisse der CO_2-Erregbarkeitsprüfung fallen auch je nach Methodik unterschiedlich aus. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde die CO_2-Rückatmungs-Technik gewählt, weil sie leicht durchführbar ist, innerhalb weniger Minuten hohe CO_2-Drucke erreicht werden und auch Kranke mit stärkeren respiratorischen Funktionsstörungen diese Untersuchung tolerieren. Schließlich lassen sich auf der fortlaufend registrierten CO_2-Kurve beliebig viele Punkte zur Konstruktion der Erregungskurven abgreifen.

Ein theoretischer Nachteil der CO_2-Rückatmung ist, daß auf einen Druckausgleich zwischen Alveolarluft bzw. arteriellem Blut und Geweben teilweise verzichtet wird. Dieser Nachteil soll bei den häufiger angewandten steady state-Methoden vermieden werden, indem der Untersuchte mindestens 15-20 Minuten lang zwei CO_2-Luft- bzw. Sauerstoffgemische mit 3 bis 4 bzw. 6 bis 7 % Kohlensäure atmet. Möglichst sollte schon vorher für die gleiche Zeit ein CO_2-freies Sauerstoff-Stickstoffgemisch geatmet werden. Jeweils am Schluß der einzelnen Atmungsperioden wird für einige Minuten die Ventilation registriert und zur gleichen Zeit der p CO_2 im arteriellen Blut oder in der Alveolarluft bestimmt. Abgesehen von der umfangreichen Methodik und der langen Untersuchungsdauer, die für Kranke mit gestörter Lungenfunktion schwer erträglich ist, so daß es doch nicht zu einem befriedigenden steady state kommt, gibt es auch noch eine Reihe von theoretischen Einwänden (1, 3, 7).

Es ist nicht erwiesen, daß alveolare oder arterielle p CO_2-Werte für die Verhältnisse im Liquor und Zentralnervensystem repräsentativ sind. Unterschiedliche Puffereigenschaften von Blut und Cerebrospinalflüssigkeit sind bekannt. Sie ändern sich überdies noch ständig während der CO_2-Rückatmung in Abhängigkeit von der CO_2-induzierten Mehrdurchblutung des Gehirns. Die H-Ionen steigen unter CO_2-Inhalation im Blut rasch, im Liquor verzögert an (Übersicht bei 3, 41). Offenbar kann CO_2 die Blut-Liquor-Schranke leicht passieren, während die Diffusion für H^+ und Bikarbonat erschwert ist.

Die Beziehungen zwischen dem Säure-Base-Haushalt im Blut und im Liquor sind für das Studium der Atmungsregulation äußerst wichtig, aber nicht einmal bei Gesunden und noch weniger bei chronisch Kranken mit geänderter Pufferkapazität des Blutes ausreichend erklärt.

Solche Überlegungen gelten für die steady state-Verfahren zur Untersuchung der Atemregulation, sicherlich mehr als für die kurzfristige CO_2-Rückatmung, in deren Verlauf sich die CO_2-Spannungen zwischen venösem und arteriellem Blut, Alveolarluft, Spirometerluft und Cerebrospinalflüssigkeit rasch angleichen. Dadurch wird kurzfristig während des Versuches hinsichtlich CO_2 ein besseres Gleichgewicht erreicht als mit einer steady state-Methode. Versuche zur Berechnung des arteriellen CO_2-Druckes über den endexspiratorischen CO_2-Druck haben bestätigt, daß bei CO_2-Rückatmung auf Direktmessung des arteriellen oder alveolaren CO_2-Druckes verzichtet werden kann (7, 20).

E ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirksamkeit von Th 1165a, einem vom Orciprenalin (Alupent^R) abgeleiteten Sympathikomimetikum, wurde mittels folgender Methodik mit Alupent^R verglichen:
Kreislaufkontrollen durch EKG- und automatische Blutdruckregistrierung nach Riva-Rocci" spirographische Messung der Ruheatmung, Lungenvolumina und forcierten Ventilationsgrößen; atemmechanische Messungen bei ruhiger Ventilation zur Errechnung des Volumen-Druck-Quotienten (Compliance), der inspiratorischen totalen Atemarbeit und ihrer Fraktionen durch simultane Registrierung der Ventilation und des Oesophagusdruckes;
Erregbarkeitsprüfungen des Atemzentrums vor und nach Inhalation beider Substanzen mittels CO_2-Rückatmung und simultaner Messung von Ventilationszuwachs und Zunahme der intrathorakalen Drucke während der Respiration. Diese Untersuchungen

wurden orientierend an lungengesunden Jugendlichen und Kranken mit langjähriger Asthma-Anamnese durchgeführt. Sowohl Th 1165a als auch Alupent^{R} wurden als Aerosol verabreicht.

Hinsichtlich Kreislaufwirksamkeit und broncholytischer Wirkung ergaben sich zwischen den beiden Substanzen keine wesentlichen Unterschiede. Unter Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Relation müßte die neue Verbindung gegenüber Alupent^{R} eine ungefähr auf das Dreifache gesteigerte broncholytische Wirksamkeit haben, während die Kreislaufwirkungen etwas geringer sein dürften.

In CO_2-Rückatmungsversuchen war die ventilatorische Reaktion bei Asthmakranken wesentlich geringer als bei Lungengesunden. Sie besserte sich deutlich und in vergleichbarem Ausmaß nach Th 1165a und Alupent^{R}. Aus diesen Befunden läßt sich nicht eine verminderte Erregbarkeit des Atemzentrums ablesen, sondern nur der ventilationsmindernde Einfluß erhöhter Atemwiderstände. Letztere wurden sowohl spirographisch als auch atemmechanisch durch die hohen intrathorakalen Drucke nachgewiesen. Sie fielen nach Inhalation der beiden Substanzen bei gleichbleibender oder zunehmender Ventilation in den meisten Fällen deutlich ab.

Die Annahme, daß für die Erregbarkeitsprüfung des Atemzentrums die Ventilationsmessung ungeeignet ist und sich die Messung der Atemarbeit weniger eignet als der inspiratorische Intrathorakaldruck, wird durch die Korrelation von Atemminutenvolumen und Oesophagusdruck bei Gesunden und Asthmatikern unter CO_2-Stimulation bestätigt.

Es wird diskutiert, welche Schwierigkeiten sich bei der CO_2-Rückatmung hinsichtlich Messung der physikalischen Atemarbeit und aus den Versuchen ergeben, diese mit dem Energieverbrauch der Atmung zu korrelieren. CO_2-Erregbarkeitskurven erlauben allenfalls bei Versuchspersonen ohne Störungen der Atemmechanik dirkte Rückschlüsse auf die zentrale Atemregulation, während sich bei Asthmatikern in der Reaktion auf Broncholytica hauptsächlich die Funktionsminderung durch funktionelle

und organische Bronchialobstruktion widerspiegelt.

Für klinische Fragestellungen hat die Methode der CO_2-Rückatmung Vorteile gegenüber der steady state-Methode, die in der Physiologie bevorzugt wird. Erstere ist einfacher und auch Kranken mit Dyspnoe zumutbar. Außerdem sind ihre theoretischen Grundlagen weniger komplex, besonders hinsichtlich der Beziehungen zwischen Gasdrucken und Säure-Basen-Status in Alveolarluft, arteriellem Blut und Cerebrosinalflüssigkeit.

LITERATUR

1. AVERY, M.E., V. CHERNICK, R.E. DUTTON, and S. PERMUTT:
Ventilatory response to inspired carbon dioxide in infants and adults.
J. appl. Physiol. 18, 895 (1963).

2. BRODOVSKY, D., J.A. MACDONNEL and R.M. CHERNIACK:
The respiratory response to carbon dioxide in health and emphysema.
J. clin. Invest. 39, 724 (1960).

3. BROOKS, C.Mc.C., F.F. KAO, and B.B. LLOYD:
Cerebrospinal fluid and the regulation of ventilation.
Oxford: Blackwell 1965.

4. BÜHLMANN, A., u. H. BEHN:
Atemphysiologische Untersuchungen mit " Micoren ".
Schweiz. med. Wschr. 87, 135 (1957).

5. CANTER, H.G., and P.C. LUCHSINGER:
Effect of a respiratory stimulant on the ventilatory response to carbon dioxide inhalation.
Amer. J. Med. 37, 386 (1964).

6. CHERNIACK, R.M. and D.P. SNIDAL:
The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO_2.
J. clin. Invest. 35, 1286 (1956).

7. CLARK, T.J.H.: The measurement of ventilatory response to CO_2.
Brit. J. Dis. Chest 62, 113 (1968).

8. DEFARES, J.G., H.E. DERKSEN, and J.W. DUYFF:
Cerebral blood flow in the regulation of respiration.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica 9, 327 (1960).

9. DEJOURS, P., R. PUCCINELLI, J. ARMAND and M. DICHARRY:
Concept and measurement of ventilatory sensitivity to carbon dioxide.
J. appl. Physiol.
20, 890 (1965).

10. ELDRIDGE, F. and J.M. DAVIS:
Effect of mechanical factors on respiratory work and ventilatory responsesto CO_2.
J. appl. Physiol. 14, 721 (1959).

11. FABEL, H., J. HAMM u. K.H. WILKE:
Die Mechanik der Atmung bei Mitralstenosen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 209, 577 (1964).

12. FLECKER, A.: Atmung und Kreislauf nach intravenös verabreichtem Adrenalin, Aludrin und Alupent.
Wien. med. Wschr. 112, 314 (1962).

13. FRITTS, H.W., Z. FILLER, A.P. FISHMAN, and A. COURAND:
The efficiency of ventilation during voluntary hyperpnea. Studies in normal subjects and in dyspneic patients with either chronic pulmonary emphysema or obesity.
J. clin. Invest. 38, 1399 (1959).

14. FROWEIN, R.A.: Zentrale Atemstörungen bei Schädel-Hirn-Verletzungen und bei Hirntumoren.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.

15. GOTHE, H.-D., H. HAMM u. H. KLEINSORG: Die Wirkung erhöhter Atemwiderstände auf statische und dynamische Atemgrößen Gesunder verschiedenen Lebensalters.
Z. ges. exp. Med. 129, 111 (1957).

16. HALDANE, J.S. and J.G. PRIESTLEY: The regulation of lung ventilation.
J. Physiol. (Lond.) 32, 225 (1905).
zit. nach Pauli.

17. HAMM, J.: Methodische Grundlagen atemmechanischer Untersuchungen in der Klinik.
Klin. Wschr. 38, 1093 (1960).

18. HAMM, J.: Die klinische Bewertung elastischer und viscöser Atemwiderstände und der Atemarbeit.
Klin. Wschr. 38, 1101 (1960).

19. HAMM, J., u. H. FABEL: Atemarbeit und Broncholyse bei chronischem Asthma bronchiale.
Dtsch. med. Wschr. 86, 2285 (1961).

20. HAMM, J., u. W. HAMMANN: Errechnung des arteriellen Kohlensäuredruckes mittels CO_2-Rückatmung und Infrarotanalyse.
Klin. Wschr. 43, 986 (1965).

21. HAMM, J., u. P. SCHÖLMERICH: " Über Lungenschwellung und Lungenstarrheit ": Atemmechanische Untersuchungen an 100 Mitralstenosen.
Klin. Wschr. 42, 1108 (1964).

22. JÄGER, L.: Untersuchungen zur Atemregulation bei Asthma bronchiale.
Respiration 25, 216 (1968).

23. JULICH, H.: Die Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch erregbarkeitssenkende Arzneimittel, mit einem Beitrag zur Methodik der Erregbarkeitsbestimmung.
Z. ges. exp. Med. 117, 539 (1951).

24. JULICH, H.: Über die Dyspnoe bei Herzkranken und Emphysematikern und einige Fragen des Gastransportes. I. Der Streubereich der Erregungskurven des Atemzentrums und der Atmung unter Sauerstoffatmung bei Gesunden.
Z. ges. exp. Med. 121, 131 (1953).

25. JULICH, H.: u. D. KANDT:
Der Verlauf der Erregungskurven des Atemzentrums sowie das Verhalten einiger Atemgrößen unter der Wirkung schwacher Stenosen.
Z. ges. exp. Med. 133, 135 (1960).

26. KATZ, J.: Respiratory response to carbon dioxide in the awake and hypnotic states.
J. Amer. Med. Ass. 193, 111 (1965).

27. KLEINSORG, H., u. K. KOCHSIEK:
Alveoläre Hypotventilation und künstliche obstruktive Ventilationsstörung.
Klin. Wschr. 39, 936 (1961).

28. KLEINSORG, H., K. KOCHSIEK u. G. SCHWEER:
Untersuchungen zur künstlichen, exspiratorischen Atmungsbehinderung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 495 (1959).

29. LICHTERFELD, A.: Spirometrische Untersuchungen über den Wirkungsvergleich von Alupent^{R}- und Aludrin^{R}-Aerosolen bei obstruktiven Ventilationsstörungen.
Med. Welt 1961, 2748.

30. LOESCHCKE, H.H.: Homoiostase des arteriellen CO_2-Druckes und Anpassung der Lungenventilation an den Stoffwechsel als Leistungen eines Regelsystems.
Klin. Wschr. 38, 366 (1960).

31. LOESCHCKE, H.H., B. KATSAROS, S. ALBERS u. C.C. MICHEL: Über den zeitlichen Verlauf von Atemzugvolumen, Atemperioden-Dauer, Atemminutenvolumen und endexspiratorischem CO_2-Druck bei Einatmung von Gasgemischen mit erhöhtem CO_2-Druck.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 277, 671 (1963).

32. LOESCHCKE, H.H., H.P. KOEPCHEN u. K.H. GERTZ: Über den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und CO_2-Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 569 (1958).

33. MARCELLE, R., et J.M. PETIT: Influence de deux bronchodilatateurs sur les résistances dynamiques pulmonaires de sujets sains.
Internat. Arch. Allergy appl. Immunol. 23, 167 (1963).

34. MARSHALL, R., W. STONE and R.V. CHRISTIE: The relationship of dyspnea to respiratory effort in normal subjects, mitral stenosis and emphysema.
Clin. Sci. 13, 625 (1954).

35. MEIER, J.: Die Wirkung des Adrenalinderivates Alupent^{R} auf die ventilatorische Lungenfunktion.
Med. Klinik 57, 1450 (1962).

36. MILLAHN, H.P. u. P. ECKERMANN: Der Energieverbrauch der Atmung.
Klin. Wschr. 42, 722 (1964).

37. MORTON, J.W. and L.G. OSTENSOE: A comparative study of Aerosol, oral and intravenous administration of bronchodilators in Asthma, with the use of Isoproterenol (Isuprel), Th 152, and aminophylline.
J. Allergy (St. Louis) 34, 16 (1963).

38. NICOLAS, R.: Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen zur symptomatischen Therapie chronischer Bronchialobstruktionen. Untersuchungen über Alupent.
Med. Welt 1962, 2536.

39. NIELSEN, M.: Die Respirationsarbeit bei Körperruhe und bei Muskelarbeit.
Scand. Arch. Physiol. 74, 299 (1936).

40. OTIS, A.B., W.O. FENN, and H. RAHN:
Mechanics of breathing in man.
J. appl. Physiol. 2, 11 (1950).

41. PAULI, H.G.: Die respiratorische Säure-Base-Regulation in Physiologie und Klinik.
Basel/Stuttgart: Schwabe 1964.

42. PODLESCH, L., G. BAVING u. W.T. ULMER:
Dauer und Stärke der Wirkung von intravenös und peroral verabreichtem sowie inhaliertem Orciprenalin auf den Strömungswiderstand der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Arzneim.-Forsch (Drug Res.) 17, 1511 (1967).

43. REICHEL, G., u. W.T. ULMER: Die Atemregulation bei experimenteller Bronchialstenose. Med. thorac. 24, 284 (1967).

44. REINHARDT, R.: Über das Verhältnis von CO_2-Ausscheidung zur Atemgröße beim Lungenemphysem. Dtsch. Arch. klin. Med. 109, 192 (1912).

45. ROSSIER, P.H., u. A. BÜHLMANN: Dyspnoe und Atemarbeit. Schweiz. med. Wschr. 89, 543 (1959).

46. SEIDEL, M.: Untersuchungen über den Einfluß experimenteller Atemstenosen auf Lungenventilation und Atemarbeit. Diss. Marburg 1962.

47. SCHAEFER, K.E.: Respiratory pattern and respiratory response to CO_2. J. appl. Physiol. 13, 1 (1958).

48. SCHWAB, M.: Das Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis bei Herzinsuffizienz und Cor pulmonale und seine Beeinflussung durch Carboanhydrase-Hemmung. Klin. Wschr. 40, 1233 (1962).

49. SCHWAB, M., E. SCHMEHLUNG und P.H. WAGNER: Die Beeinflussung der Atmung durch Theophyllinpräparate und ihre Lösungsvermittler. Klin. Wschr. 38, 851, (1960).

50. SCHWIEGK, H., u. G. BETZIEN: Die Erregbarkeit des Atemzentrums bei Herzkranken. Z. ges. exp. Med. 116, 216 (1950/51).

51. ULMER, W.T., u. G. REICHEL: Die Atemregulation bei chronisch-obstruktiven Ventilationsstörungen.
Med. thorac. 24, 338 (1967).

52. ZEILHOFER, R., u. L.G. BARKER: Atmungserregung und zentrale Erregbarkeit bei Ventilationsstörungen der Lunge und bei respiratorischer Acidose.
Klin. Wschr. 37, 172 (1959).

Ich danke meinem Lehrer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. J. Hamm, für seine stete Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Ferner danke ich der M.T.A. Frau Erna Hunekohl, für ihre Mitarbeit bei den umfangreichen experimentellen Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 12.11. 1937 wurde ich als ältester Sohn des Hotelier Hubert Wüsthofen und seiner Ehefrau Alwine Wüsthofen, geb. Schwanz in Bad Salzschlirf Kreis Fulda geboren.
Ab Herbst 1943 besuchte ich die Volksschule in Bad Salzschlirf.
Nach fünf Volksschuljahren erfolgte die Aufnahme im humanistischen Domgymnasium in Fulda, wo ich am 13.2.1959 meine Reifeprüfung ablegte.
Am 14.4.1959 immatrikulierte ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, wo ich am 30.4.1960 mein Vorphysikum, am 30.4.1962 mein Physikum und am 22.10. 1965 mein Staatsexamen mit Erfolg ablegte.
Anschließend absolvierte ich in Kölner Kliniken und im Kreiskrankenhaus Prüm/Eifel meine Medizinalpraktikantenzeit und erhielt am 31.12.1967 meine Bestallung zum Arzt.
Seit 1.1.1968 bin ich als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Dreifaltigkeitskrankenhaus Köln, Aachener Straße tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:
VORKLINIK
Anatomie: Prof. Niessing; Prof. Petry. Botanik: Prof.Keßler.
Chemie:Prof. Dimroth; Prof. Mahr. Physik: Prof. Walcher;Prof. Vogt.
Physilogie:Prof.Hensel; Prof. Hildebrandt. Physiol.-Chemie:
Prof. Bücher; Prof. Schmitz. Zoologie u.Vererbungsl.: Prof. Seidel
K L I N I K
Augenheilkunde: Prof. Staub; Prof. Neubauer. Chirurgie: Prof.Schweiger
Prof. Streicher; Prof. Maurath. Dermatologie: Prof. Braun-Falko;
Dr.med.Dr.hab.Salfeld. Gerichtsmedizin: Prof. Schleyer.
Gynäkologie: Prof. Huber; Prof. Buchholz; Prof. Würtele.
Hygenie: Prof. Siegert. HNO: Prof. Berendes; Prof. Bechmann.
Innere Medizin: Prof. Bock; Prof. Martini; Prof.Schölmerich; Prof.
Hartmann; Prof. Hamm; Prof. Lang; Prof. Sauer; Prof. Marx; Prof.Löhr.
Neurologie u.~~Ph~~ Psych.: Prof. Jakob; Prof. Grüter.Ortopädie:Prof.Exner.
Pathologie: Prof. Gedigk; Pharmakologie: Prof.W.Schmid;Prof. Siess.
Pädiatrie: Prof. Linneweh.Strahlenkunde: Prof.du Mesuil;Prof. Stender
Zahnheilkunde: Prof. Heuser. Topograph.Anatomie: Prof. Rohen.